

【目的】 関節リウマチは関節滑膜における滑膜炎が主な病態であるが、その炎症が近傍の骨組織へ波及し、破骨細胞活性化による骨吸収の亢進および骨芽細胞分化・骨形成の抑制が惹起され、骨・軟骨破壊や二次性骨粗鬆症が進行する。骨リモデリングでは破骨細胞/骨芽細胞間のカップリング因子を介し、骨吸収と骨形成の均衡が保たれるが、上述の通り関節リウマチにおいてはこのバランスが崩れていることは明らかである。しかし関節炎における炎症性サイトカインが破骨細胞/骨芽細胞カップリング因子に与える影響に関しては、未だ明らかとされていない。本研究では、関節リウマチにおける主たる炎症性サイトカインである $TNF\alpha$ によって、破骨細胞/骨芽細胞 ephrinB2/EphB4 カップリング因子発現変化とそれに伴う骨代謝への影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 自然発症関節炎マウスにラミナリン 30 mg を腹腔内投与した群を関節炎群として、骨組織の検討を行った。脛骨における TRAP 陽性細胞での ephrinB2 発現および ALP 陽性細胞での EphB4 発現を免疫組織化学法にて解析した。マウス長管骨より遊離した骨芽細胞およびマウス単核球より作製した破骨細胞様細胞、その両者の共培養において、 $TNF\alpha$ を添加した。それらのサンプルを用いて、破骨細胞様細胞における ephrinB2、NFATc1、CathepsinK、骨芽細胞における EphB4、ALP 発現をウエスタンブロッティング法によって解析した。

【結果】 関節炎マウス骨組織において、コントロール群と比較して、破骨細胞の指標となる TRAP 陽性細胞で ephrinB2 発現は低下し、骨芽細胞の指標となる ALP 陽性細胞では EphB4 発現の低下が認められた。In vitro において、WT マウス単核球由来の破骨細胞様細胞に $TNF\alpha$ 添加すると、NFATc1 発現が軽度上昇したのに対し、ephrinB2 発現は低下した。骨芽細胞の初代培養においても、 $TNF\alpha$ 添加すると、ALP 発現とともに EphB4 発現も低下した。破骨細胞/骨芽細胞共培養でも同様の結果であった。以上より関節リウマチでは炎症性サイトカインによる破骨細胞の活性化と骨芽細胞分化抑制が起こることに加え、破骨細胞/骨芽細胞カップリングの低下により骨破壊や傍関節性骨粗鬆症が促進される可能性が示唆された。

関節炎マウスにおける破骨細胞/骨芽細胞カップリング因子 EphrinB2/EphB4 発現

