



メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症における多発性骨髄炎の発症メカニズムを解明

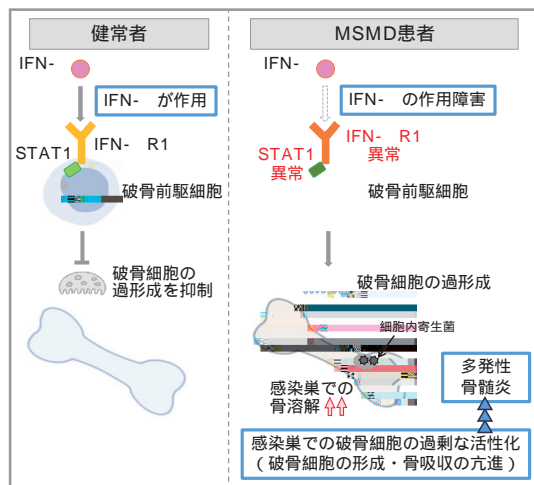
岡田 賢 大学院医系科学研究科 医学分野 小児科学 教授

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）は、BCG、非結核性抗酸菌などの細胞内寄生菌による感染症を繰り返す遺伝性の免疫の病気です。IFN- γ の産生や作用に関連する11種類の遺伝子変異によりMSMDが発症することが報告されています。なかでも、IFN- γ の刺激を受け取るIFN- γ 受容体1（IFN- γ R1）や、IFN- γ の刺激を伝達するSTAT1の異常により発症するMSMD患者では、骨の感染症である多発性骨髄炎を頻発することが知られていましたが、その原因は不明でした。私たちは、多発性骨髄炎の発症機構について研究を行い、その成果が「Journal of Allergy and Clinical Immunology」に掲載されましたので報告させていただきます。

IFN- γ R1やSTAT1異常症の患者において、多発性骨髄炎は溶骨性変化を示唆するレントゲン所見を示します。骨髄炎の病巣部の病理組織から、破骨細胞が多数存在することが判明し、破骨細胞による骨吸収の亢進を疑いました。IFN- γ は、破骨細胞形成の抑制因子として知られています。そのため、MSMD患者における『IFN- γ の作用障害』と、『多発性骨髄炎』との関連性に着目し研究に取り組みました。

IFN- γ R1またはSTAT1異常症の患者の骨髄由来破骨細胞前駆細胞に、RANKLとM-CSFを加えて破骨細胞を形成させました。同時に様々な濃度のIFN- γ を加えて、破骨細胞形成への抑制効果を検討しました。その結果、健常者・患者の両者において、IFN- γ の濃度依存性に破骨細胞形成が抑制されました。しかしながら、健常者では、50 IU/mLのIFN- γ で破骨細胞形成が完全に抑制されたのに対して、患者では、その抑制により高濃度のIFN- γ が必要でした。次に、骨切片上で破骨細胞を形成させ、骨吸収を観察しました。その結果、健常者と比較して患者では、骨吸収の抑制に高濃度のIFN- γ が必要であることが判明しました。一連の結果から、IFN- γ R1やSTAT1の異常によりIFN- γ に対する反応が障害されたMSMD患者では、骨吸収を担う破骨細胞の抑制が障害されており、それにより多発性骨髄炎が頻発すると考えました（図）。

多発性骨髄炎は、MSMDのみならず自己炎症疾患などでも認められます。今回の研究を進展させることで、多発性骨髄炎の病態の理解が深まるとともに、病態に基づく治療法の開発にも繋がることが期待されます。



【論文情報】

雑誌名：Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル：Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN-

著者名：津村弥来、三木瑞香、溝口洋子、平田修、西村志帆、玉浦萌、香川礼子、早川誠一、小林正夫、岡田賢*（*責任著者）

DOI番号：10.1016/j.jaci.2021.05.018