

平成29年12月21日
愛媛大学

HIV 感染治療薬の標的分子：CCR5 による骨代謝調節機構を解明

-CCR5 標的治療が骨粗鬆症の治療にもメリットがある可能性が明らかに-

(記者会見の実施)

このたび、プロテオサイエンスセンター 李 智媛 助教、飯村忠浩 教授らの研究グループは、HIV 感染治療薬の標的分子である CCR5 が骨の代謝も調節していることを解明しました。リンパ球の細胞の表面には CCR5 という分子があり、HIV はこの分子を介して感染します。抗 CCR5 治療薬は HIV 感染患者の延命に大きく貢献していますが、高齢化に伴う運動器疾患への影響が懸念されていました。李助教らは、CCR5 が骨を吸収する破骨細胞にも存在し、CCR5 の機能抑制は破骨細胞の骨吸収能を抑えることを解明しました。さらに、動物実験では、CCR5 の機能抑制が骨粗鬆症を抑えることを発見しました。これらの実験観察は、抗 CCR5 治療薬は HIV 感染症のみならず、骨粗鬆症を始めとする骨吸収性疾患に対してもメリットをもたらす可能性を明らかにしました。この研究成果に関する論文は、2017 年 12 月 20 日付けで Nature Communications に掲載されました。

つきましては、下記のとおり記者会見を実施しますので、取材くださいますようお願いいたします。

記

日 時：平成29年12月26日（火）10時00分～

場 所：愛媛大学医学部管理棟（2F）中会議室（2）

会見者：プロテオサイエンスセンター長 坪井 敬文

プロテオサイエンスセンター 教授 飯村 忠浩

プロテオサイエンスセンター 助教 李 智媛

駐車場：有（無料駐車券をお渡ししますので、受付にお申し出ください。）

※記者会見終了後、研究成果につながる実験を行った研究室の見学を予定しています。

※送付資料6枚（本紙を含む）

本件に関する問い合わせ先

担当部署：プロテオサイエンスセンター

担当者名：飯村 忠浩

TEL：089-960-5450

Mail：iimura@m.ehime-u.ac.jp

HIV 感染治療薬の標的分子：CCR5 による骨代謝調節機構を解明 -CCR5 標的治療が骨粗鬆症の治療にもメリットがある可能性が明らかに-

・概要

プロテオサイエンスセンター 李 智媛 助教、飯村忠浩 教授らの研究グループは、HIV 感染治療薬の標的分子である CCR5 が骨の代謝も調節していることを解明しました。リンパ球の細胞の表面には CCR5 という分子があり、HIV はこの分子を介して感染します。抗 CCR5 治療薬は HIV 感染患者の延命に大きく貢献していますが、高齢化に伴う運動器疾患への影響が懸念されていました。李助教らは、CCR5 が骨を吸収する破骨細胞にも存在し、CCR5 の機能抑制は破骨細胞の骨吸収能を抑えることを解明しました。さらに動物実験では、CCR5 の機能抑制が骨粗鬆症を抑えることを発見しました。これらの実験観察は、抗 CCR5 治療薬は HIV 感染症のみならず、骨粗鬆症を始めとする骨吸収性疾患に対してもメリットをもたらす可能性を明らかにしました。この研究成果に関する論文は、2017 年 12 月 20 日付けで Nature Communications に掲載されました。

1. 背景

CCR5 は、リンパ球の細胞表面に存在するたんぱく質分子の一つで、リンパ球の移動に関与します。また、HIV はこの CCR5 を認識してリンパ球細胞に感染します。CCR5 の設計図である CCR5 遺伝子に欠損のある方々は CCR5 たんぱく質を作れませんが、HIV に感染しにくいことが報告されていました。そこで、CCR5 の機能を阻害する薬剤を開発したところ、HIV の細胞への感染を阻害することが明らかとなりました。このような CCR5 阻害薬（製品名：Maraviroc（マラビロック））は、現在、HIV 感染患者の延命に大きく貢献しています。

一方で、CCR5 阻害薬の長期服用が、高齢化に伴う運動器疾患（いわゆるロコモティブ・シンドローム：骨粗鬆症を始めとする骨や関節の病気）にどのように影響を与えるのかが心配の種となっていました。

2. 研究成果

李助教らは、培養したヒトの破骨細胞（骨を溶かす細胞）と骨芽細胞（骨を作る細胞）に CCR5 阻害剤を投与し影響を見ました。すると、破骨細胞の骨を吸収する機能が阻害され、骨芽細胞の骨を作る能力には影響がないことが観察できました。

次に、CCR5 遺伝子を人為的に欠損させたマウス（CCR5 欠損マウス）の骨を観察したところ、骨の量は、遺伝的に正常なマウス（野生型マウス）と大きな変化はありませんでした。ところが、野生型マウスと CCR5 欠損マウスに RANKL というたんぱく質を注射し、人為的に骨粗鬆症を誘発すると大きな違いが見られました。野生型マウスは骨の量が減って骨粗鬆症になったのですが、CCR5 欠損マウスの骨は減りませんでした。よく調べると CCR5 欠損マウスの破骨細胞は、ヒトの細胞での観察同様に、骨を溶かす機能が悪くなっていました。すなわち、CCR5 を阻害しておく、破骨細胞の機能が低下するため、骨粗鬆症になりにくいと考えられました。

3. 波及効果

CCR5 阻害薬は、HIV 感染患者の延命に大きな貢献をしています。一方で、CCR5 阻害薬の長期服用が、高齢化に伴う運動器疾患（いわゆるロコモティブ・シンドローム：骨粗鬆症を始めとする骨や関節の病気）にどのように影響を与えるのかが心配の種となっていました。

これまで、CCR5 遺伝子に欠損のある方々はリウマチなど関節吸収性の疾患になりにくいという臨床報告がありましたが、反論する論文も多数報告されました。また、マラビロック服用患者は、それ以外の HIV 治療薬服用患者と比べて骨粗鬆症になりにくいという臨床報告もありました。本研究の成果は、CCR 阻害薬を服用すると、HIV 感染のみならず、骨粗鬆症のような骨吸収性疾患に対しても抵抗性を示すことを実験医学的に証明しました。

また、HIV 治療薬として開発された CCR5 阻害薬が、骨粗鬆症治療薬としても効果があるのかどうか、いわゆるドラッグ・リポジショニングへ向けた研究展開も期待されます。また、今回明らかにした CCR5 に関連する分子を標的に新しい運動器疾患治療薬が開発されることも期待されます。

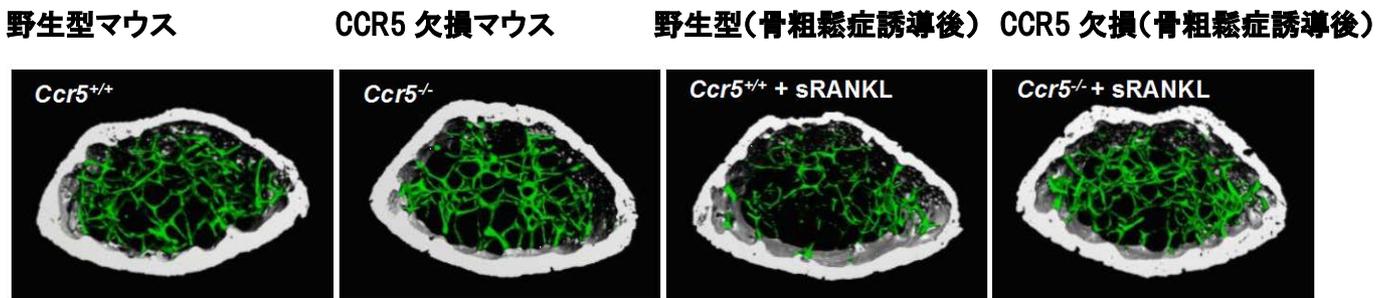


図1 野生型マウスと CCR5 欠損マウスの骨（大腿骨）の横断 CT 画像
表面の緻密な骨（皮質骨）を白色で、中の海綿状の骨（海綿骨）を緑色で描出したもの。
野生型マウスと CCR5 欠損マウスの骨の量に大きな違いは見られなかった。しかしながら、骨粗鬆症を実験的に誘導すると、野生型マウスは骨の量が減って骨粗鬆症になったが、CCR5 欠損マウスの骨は減少しなかった（緑色の網目状の部分に注目）。

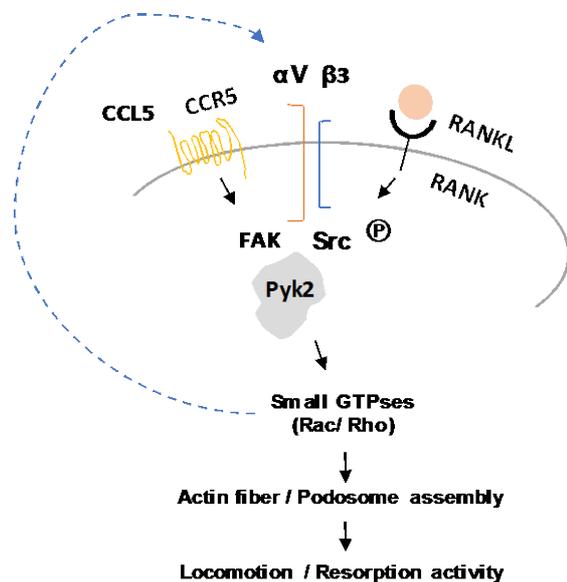


図2 CCR5 を介した分子シグナルと破骨細胞の機能調節メカニズム
CCR5 はリガンドである CCL5 に結合することで破骨細胞に刺激を加える。その際に、破骨細胞分化誘導因子である RANKL やインテグリンという細胞接着分子を介した細胞内シグナルと協調して、破骨細胞の形、骨への接着、骨の表面での細胞の動き、さらには骨の吸収を正常に働かせる。

4. 研究体制と支援について

本研究は、愛媛大学プロテオサイエンスセンター、東京大学大学院医学系研究科、松本歯科大学との共同研究としておこなわれました。

また、本研究は、JSPS 科学研究費の支援を主に受け、おこなわれました。

<論文タイトルと著者>

タイトル: The HIV co-receptor CCR5 regulates osteoclast function

(和訳) HIV 共受容体である CCR5 は破骨細胞の機能を調節する。

著者: Ji-Won Lee, Akiyoshi Hoshino, Kazuki Inoue, Takashi Saitou, Shunsuke Uehara, Yasuhiro Kobayashi, Satoshi Ueha, Kouji Matsushima, Akira Yamaguchi, Yuuki Imai and Tadahiro Iimura

掲載誌: Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-017-02368-5

掲載日: 2017年12月20日19:00 (日本時間)

本件に関する問い合わせ先

担当部署: プロテオサイエンスセンター

担当者名: 教授 飯村 忠浩

TEL: 089-964-5507

Mail: iimurai@m.ehime-u.ac.jp

用語説明

1) HIV

ヒト免疫不全ウイルスエイズ (HIV) のこと。このウイルスの感染によって引き起こされる疾患は、エイズ (後天性免疫不全症候群 : AIDS) と呼ばれる。HIV は免疫系を調節するリンパ球、特に CD4 陽性細胞 (T 細胞、マクロファージ、樹状細胞など) に選択的に感染する。HIV は、自分の遺伝子を感染した細胞内の遺伝子に組み込み、細胞を破壊しながら自らを増殖させる。また、感染細胞を破壊することなく、ヒトの体内で長い時間潜伏することもある。このため HIV 感染症は自然に治癒することはなく、薬剤治療でも根治が難しい。

2) CCR5

C-C ケモカイン受容体5の略。感染症や怪我などで炎症が生じると炎症組織はケモカインと呼ばれる一連の小分子たんぱく質を多数発現する。リンパ球の細胞表面には様々なケモカイン受容体が発現しており、リンパ球は炎症組織のケモカインを認識して移動する。CCR5 はこういったケモカイン受容体の一種で、ケモカインの一種である CCL3 や CCL5 に結合する。

3) 骨代謝・破骨細胞・骨芽細胞・骨粗鬆症

骨は、毎日古い骨から新しい骨へと生まれ変わっており、他の組織と同じように新陳代謝を行っている。骨を壊す破骨細胞が古い骨を吸収し (骨吸収)、骨を作る骨芽細胞が常に新しい骨を作る (骨形成)。骨代謝は、このような骨の新陳代謝と骨の量のバランスを保つ生体システムのことである。健康な大人の骨量や形が変わらないのは、常に骨吸収と骨形成のバランスが保たれているからである。すなわち、健康な骨は動的平衡の状態にある。骨吸収と骨形成のバランスが悪くなると、骨代謝疾患となる。骨粗鬆症は、骨吸収が骨形成より優位になり、骨代謝バランスがマイナスに傾くために骨の量が減る疾患で、骨折しやすい病態を生じる。

4) ロコモティブ・シンドローム

ロコモティブ・シンドローム (略称 : ロコモ、運動器症候群) は運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態のことである。運動器とは、筋肉、骨、関節、軟骨、椎間板といった運動に関わる器官のことである。ロコモティブ・シンドロームは、これらの器官や組織のいずれか、あるいは複数に障害が起こり、進行すると日常生活にも支障が生じて「要介護」になるリスクの高い状態になることである。骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチなどの疾患が含まれる。

5) RANKL

RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) は、破骨細胞分化因子として同定されたサイトカイン。この分子を阻害すれば骨吸収が抑制できるので、骨粗鬆症治療薬の創薬標的としても注目されている。実験動物に RANKL を注射すると、体内での破骨細胞が増加し、骨粗鬆症を誘導できる。

6) ドラッグ・リポジショニング

ドラッグ・リポジショニング (drug repositioning、既存薬再開発) は、既存のある疾患に有効な治療薬から、別の疾患に有効な薬効を見つけ出すこと。既存の医薬品は、すでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が終了しているため創薬段階でのいくつかの試験をスキップでき、薬剤の製造方法も確立しているため、大幅なコストダウンが期待できる。このため、ドラッグ・リポジショニングは、高騰し続ける医薬品の価格の抑制に貢献できる。

重信キャンパス



アイコン凡例

- | | | | |
|--|--------------|--|----------|
| | 出入口 | | 食堂・カフェ |
| | 駐車場 | | ショップ |
| | 車いす駐車場 | | 公衆電話 |
| | 駐輪場 | | 愛キャンステレビ |
| | ATM | | 電子掲示板 |
| | AED自動体外式除細動器 | | 喫煙コーナー |