



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	顎関節の退行性病変におけるケモカインCCL5の役割とバイオマーカーとしての可能性
Author(s)	渡辺, 陽久; 星, 麻里絵; 西浦, まい 他
Citation	北海道歯学雑誌, 44, 12-15
Issue Date	2023-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90483
Type	journal article
File Information	44_04.pdf



特 集

顎関節の退行性病変におけるケモカインCCL5の役割と バイオマーカーとしての可能性

Pathophysiological roles of chemokine CCL5 and its potential as a biomarker in degenerative joint disease of temporomandibular joint

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 薬理学教室

²⁾ 北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 口腔診断内科学教室

³⁾ 北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 歯科矯正学教室

⁴⁾ 北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 小児障害者歯科学教室

⁵⁾ 国立国際医療研究センター病院 歯科口腔外科

渡辺 陽久^{1,2)} 星 麻里絵^{1,3)} 西浦 まい^{1,4)}
丸岡 豊⁵⁾ 北川 善政²⁾ 飯村 忠浩¹⁾

は じ め に

ケモカインの一つであるCCL5とその受容体であるCCR5を介したシグナル (CCL5/CCR5シグナル) は、多様な生体反応、疾患に関与している。近年の研究で、炎症や炎症性疾患を制御するだけでなく、骨代謝調節、骨代謝疾患ひいては関節疾患に関与することが明らかになってきた。私たちの研究グループは、顎関節の退行性変化にもCCL5/CCR5シグナルが深く関与していることを、臨床研究によって明らかにした¹⁾ (図1)。本稿では、CCL5/CCR5シグナルの多様な機能と、顎関節の退行性病変の関わりについて概説していきたい。

1. CCL5/CCR5シグナルの重要性

ケモカインは好中球や単球を標的細胞とする遊走因子として同定された分子群であり、好酸球や好塩基球を含む免疫系の細胞調節を担う分子ネットワークを構成している (ケモカインネットワーク)²⁾。

ケモカイン受容体の一つであるCCR5はT細胞や単球といった炎症性細胞に発現する。リガンドであるCCL5は、受容体であるCCR5に最も強く結合するが、CCR5と近縁なケモカイン受容体であるCCR1, CCR3, CCR4にも結合する。CCL5が細胞膜表面のCCR5に結合すると、細胞内において、PI3K/AKT, NF- κ B, HIF- α , RAS-ERK-MEK, JAK-STAT, TGF β -smadなどのパスウェイが活性化される³⁾。これらは細胞の増殖、血管新生、アポトーシス、浸潤、細胞分裂、悪性腫瘍の転移、炎症など多様な生体内反応に関与している。また、CCL5/CCR5シグナルは多様な疾患病態にも関与し、口腔扁平苔癬⁴⁻⁷⁾、炎症性腸疾患^{8,9)}、肝炎^{10,11)}とい

った難治性炎症性疾患や、自己免疫疾患では、シェーグレン症候群への関与が報告されている¹²⁾。さらに、動脈硬化症、COVID-19を含む種々の感染症、頭頸部癌を含む多くの悪性腫瘍にも関与する³⁾。

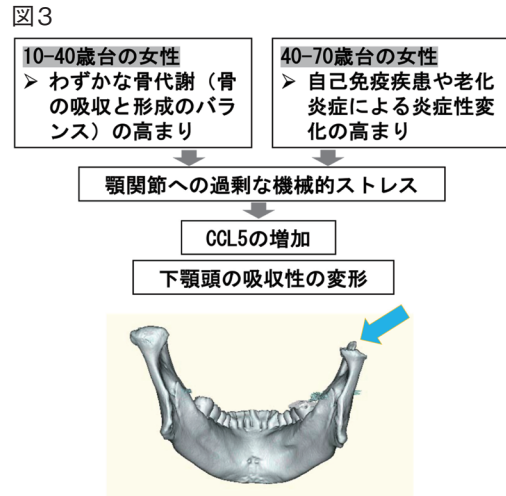
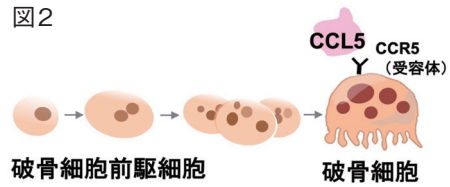
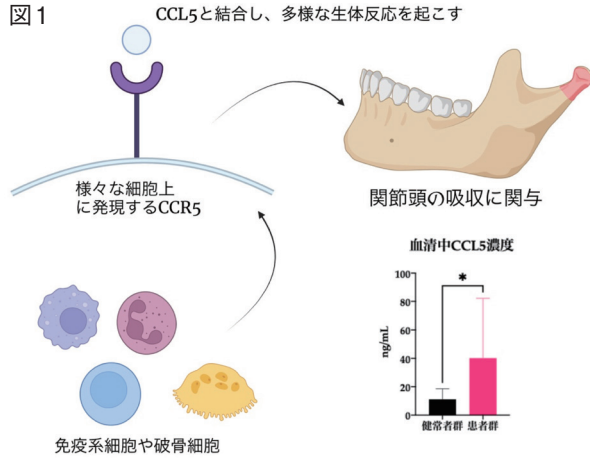
CCR5はHIVの感染にも関与し、その阻害薬であるMaravirocは、抗HIV治療薬である。HIVが細胞に感染するには、まず宿主細胞膜表面の受容体であるCD4に結合する。続いて、共受容体であるCCR5やCXCR4といったケモカイン受容体に結合することで、細胞内に感染が可能となる。HIVは、結合する共受容体によってCCR5指向性ウイルスとCXCR4指向性ウイルスに分類される¹³⁾。MaravirocはCCR5に結合することで、HIVのエンベロップ糖タンパク質 (gp120) とCCR5の結合を遮断し、抗ウイルス作用を発揮する。

CCR5遺伝子のバリエーションとしてCCR5 Δ 32欠失変異があり、欧州で多く見られる。CCR5指向性HIVの感染にはCCR5が必要であるため、CCR5 Δ 32欠失変異を有する人は、HIVの感染を免れることが知られている。興味深いことに、CCR5 Δ 32欠失変異を有する人は免疫系での明らかな異常を認めない。CCR5を単独で阻害しても全体の免疫系への影響は補償される可能性が考えられている。

2. 骨代謝・関節疾患とCCL5/CCR5シグナル

前述のようにCCR5は免疫細胞に発現しているため、免疫を介して、間接的に骨代謝の調整が行われることが研究されてきた。近年、老化に関する研究が盛んであるが、加齢に伴う炎症性変化である老化炎症 (Inflammaging) により免疫細胞、リンパ系/非リンパ系組織の微小環境や、ケモカイン、サイトカインの変化が生じることが明らかにな

顎関節の退行性病変におけるケモカインCCL5の役割とバイオマーカーとしての可能性



っている¹⁴⁾。その、老化炎症に関連して、骨中のTGF β 1+CCR5+好中球が、TGF β 1を放出し、TRAF3の分解を促進することで加齢に伴う骨の喪失を誘導することが示されているが、CCR5の阻害はこの骨量減少を抑制することが報告されている¹⁵⁾。

一方、*in vitro*実験では、破骨細胞から分泌されるCCL5が骨芽細胞の走化性に関与することが明らかにされている¹⁶⁾。当研究グループは、CCL5/CCR5シグナルは破骨細胞の分化と機能調節に必須であり、骨代謝および骨代謝疾患にも関与していることを明らかにしている¹⁷⁾（図2）。CCR5は、破骨細胞の系譜である単球・マクロファージや破骨細胞前駆細胞で発現しているが、分化した破骨細胞ではその発現量がさらに亢進する。前述のMaraviroc投与により、破骨細胞の分化と骨吸収能が低下する。さらに、CCR5遺伝子を欠損させたマウスは、破骨細胞の機能低下により、骨粗鬆症への抵抗性を示す。これらの知見は、抗HIV治療薬であるMaravirocには、骨粗鬆症治療薬としての薬理作用があることを示唆している。

関節リウマチ（RA）は、自己免疫反応により骨・軟骨破壊が生じる代表的な疾患である。CCR5がRA患者の末梢血および滑液における単球／マクロファージで発現亢進しているとされ¹⁸⁾、滑膜組織においてはCCL5およびCCL15の発現亢進が認められたという報告がある¹⁹⁾。このような背景から、CCR5やCCR2の阻害を行う臨床試験が行われてきたが、RA患者の症状を改善するに至らず、有効性がないとされている²⁰⁻²³⁾。白血球上のCCR5が阻害されても、他のCCRがRAの炎症関節への白血球動員を促進する可能性があるため、CCR5を治療標的とするだけでは有効性が得られなかったのではないかと考えられている。

3. 歯周疾患とCCL5/CCR5シグナル

CCL5/CCR5シグナルは歯周炎にも関与していることを示す研究結果がある。タイ人を対象に、CCL5の遺伝子多型を調べたところ、CCL5-403の遺伝子多型が慢性歯周炎と侵

襲性歯周炎の間で差を認めることが示されている²⁴⁾。同研究では、CCR5 Δ 32欠失変異と歯周病の病型分類との間に関連は認められなかったと報告されている。これはCCL5/CCR5シグナルの有無でなく、CCL5/CCR5シグナルによる僅かな調整機構の変化が歯槽骨破壊に関与していることを示唆している。

4. 顎関節退行性疾患とCCL5/CCR5シグナル

顎関節において、臨床的には原因不明とされる異常な下顎頭の吸収を来すケースがある。特発性下顎頭吸収（ICR）や進行性下顎頭吸収（PCR）とも呼ばれている顎関節の退行性変化を特徴とする病態である。こういった下顎頭吸収に対して、CCL5/CCR5が関与するかについて研究されてきた。

顎関節の変性疾患（Degenerative joint disease of temporomandibular joint: DJD-TMJ）の患者群において、顎関節滑液におけるCCL5レベルが、健常者と比較して高いことが報告されている²⁵⁾。さらに、同研究グループは、早期の変形性顎関節症（Temporomandibular joint-Osteoarthritis: TMJ-OA）において、軟骨下骨の骨吸収にCCL5/CCR5およびその下流のAkt2シグナルが関与していることを、顎関節症ラットモデルを確立することで明らかにしている²⁶⁾。

当研究室は、国立国際医療研究センター病院との共同研究にて、ヒトを対象として、DJD-TMJ患者における血清中のCCL5レベルおよび骨代謝マーカー、炎症性マーカーとの関連性について探索した。DJD-TMJ患者群において、

有意に血清CCL5レベルの上昇が認められた¹⁾。DJD-TMJ患者の好発年齢は2峰性となることが特徴である²⁷⁾。よって、その2峰性分布を反映できるよう、調査対象者の平均年齢を参考に、42歳を基準に2群にわけ、多変量解析にてCCL5と他の骨代謝マーカー、炎症性マーカーについて検討を行った。すると、42歳以下のDJD-TMJ患者群においては、CCL5と骨代謝マーカーに正の相関がみられ、42歳より高齢のDJD-TMJ患者群においては、CCL5と骨代謝マーカーとの間に相関はみられず、むしろ炎症性マーカー(TNF- α)との間に正の相関が認められた¹⁾。これらの結果から、若年層の病態の背景には僅かな骨代謝の亢進が関与し、中高年層の病態には老化に伴う炎症性の変化すなわち老化炎症が関与すると考えられた(図3)。

以上から、DJD-TMJやTMJ-OAのように下顎頭吸収を来す顎関節疾患において、CCL5が病態に関与していることが示されている。著者が渉猟しうる限り、現時点では、下顎頭吸収を予測する有効な手法はなく、CCL5の検出を比較的侵襲の低い採血で行うことは、病態予測において非常に有用な手段の一つとなる可能性を秘めている。一方、治療を考えると、先の議論のように、CCL5/CCR5は免疫調整機構の一つであり、他のケモカインシグナルと相互に関与していることから、CCL5/CCR5阻害のみではこの下顎頭吸収の進行を止めることは困難であるかもしれない。

お わ り に

CCL5/CCR5シグナルは多様な疾患に関与しており、歯科・口腔内科・口腔外科領域の疾患も例外ではない。免疫と関わりの深い疾患や骨・関節疾患においては、とりわけ重要な役割を果たしていると考えられる。CCL5/CCR5シグナルおよび関連した分子ネットワークのさらなる理解は、病態解明や、新規の診断法の確立、治療標的探索に重要である。

参 考 文 献

- 1) Watanabe H, Iori T, Lee J-W, Kajii TS, Takakura A, Takao-Kawabata R, Kitagawa Y, Maruoka Y, Iimura T : Association between an Increased Serum CCL5 Level and Pathophysiology of Degenerative Joint Disease in the Temporomandibular Joint in Females. *International Journal of Molecular Sciences* 24 : 2775, 2023.
- 2) 稲寺秀邦, 松島綱治 : ケモカインと炎症. *日本老年医学会雑誌* 36 : 82-89, 1999.
- 3) Zeng Z, Lan T, Wei Y, Wei X : CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments. *Genes Dis*

- 9 : 12-27, 2022.
- 4) Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW : Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Diseases* 7 : 246-251, 2001.
- 5) Hu JY, Zhang J, Cui JL, Liang XY, Lu R, Du GF, Xu XY, Zhou G : Increasing CCL5/CCR5 on CD4+ T cells in peripheral blood of oral lichen planus. *Cytokine* 62 : 141-145, 2013.
- 6) Wang Y, Du G, Shi L, Shen X, Shen Z, Liu W : Altered expression of CCN1 in oral lichen planus associated with keratinocyte activation and IL-1beta, ICAM1, and CCL5 up-regulation. *J Oral Pathol Med* 49 : 920-925, 2020.
- 7) Shan J, Li S, Wang C, Liu L, Wang X, Zhu D, Fan Y, Xu J : Expression and biological functions of the CCL5-CCR5 axis in oral lichen planus. *Exp Dermatol* 28 : 816-821, 2019.
- 8) Mencarelli A, Cipriani S, Francisci D, Santucci L, Baldelli F, Distrutti E, Fiorucci S : Highly specific blockade of CCR5 inhibits leukocyte trafficking and reduces mucosal inflammation in murine colitis. *Scientific Reports* 6 : 30802, 2016.
- 9) Mukanova S, Borissenko A, Kim A, Bolatbek A, Abdrakhmanova A, Vangelista L, Sonnenberg-Riethmacher E, Riethmacher D : Role of periostin in inflammatory bowel disease development and synergistic effects mediated by the CCL5-CCR5 axis. *Front Immunol* 13 : 956691, 2022.
- 10) Nagata N, Chen G, Xu L, Ando H : An Update on the Chemokine System in the Development of NAFLD. *Medicina (Kaunas)* 58 : 2022.
- 11) Seki E, De Minicis S, Gwak GY, Kluwe J, Inokuchi S, Bursill CA, Llovet JM, Brenner DA, Schwabe RF : CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J Clin Invest* 119 : 1858-1870, 2009.
- 12) Hinrichs AC, Blokland SLM, Lopes AP, Wichers CGK, Kruize AA, Pandit A, Radstake T, van Roon JAG : Transcriptome Analysis of CCR9+ T Helper Cells From Primary Sjögren's Syndrome Patients Identifies CCL5 as a Novel Effector Molecule. *Front Immunol* 12 : 702733, 2021.
- 13) Hizue M : [Pharmacological profile and clinical findings of Maraviroc (Celsentri(R) Tablets)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 136 : 349-358, 2010.
- 14) Nikolich-Zugich J : The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nature Immunology* 19 : 10-19, 2018.

- 15) Li J, Yao Z, Liu X, Duan R, Yi X, Ayoub A, Sanders JO, Mesfin A, Xing L, Boyce BF : TGF β 1+CCR5+ neutrophil subset increases in bone marrow and causes age-related osteoporosis in male mice. *Nature Communications* 14 : 159, 2023.
- 16) Yano S, Mentaverri R, Kanuparthi D, Bandyopadhyay S, Rivera A, Brown EM, Chattopadhyay N : Functional Expression of β -Chemokine Receptors in Osteoblasts: Role of Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted (RANTES) in Osteoblasts and Regulation of Its Secretion by Osteoblasts and Osteoclasts. *Endocrinology* 146 : 2324-2335, 2005.
- 17) Lee JW, Hoshino A, Inoue K, Saitou T, Uehara S, Kobayashi Y, Ueha S, Matsushima K, Yamaguchi A, Imai Y, Iimura T : The HIV co-receptor CCR5 regulates osteoclast function. *Nat Commun* 8 : 2226, 2017.
- 18) Katschke KJ, Jr., Rottman JB, Ruth JH, Qin S, Wu L, LaRosa G, Ponath P, Park CC, Pope RM, Koch AE : Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue monocytes/macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44 : 1022-1032, 2001.
- 19) Haringman JJ, Smeets TJ, Reinders-Blankert P, Tak PP : Chemokine and chemokine receptor expression in paired peripheral blood mononuclear cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 65 : 294-300, 2006.
- 20) Gerlag DM, Hollis S, Layton M, Vencovský J, Szekanecz Z, Braddock M, Tak PP : Preclinical and clinical investigation of a CCR5 antagonist, AZD5672, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Rheum* 62 : 3154-3160, 2010.
- 21) van Kuijk AW, Vergunst CE, Gerlag DM, Bresnihan B, Gomez-Reino JJ, Rouzier R, Verschueren PC, van der Leij C, Maas M, Kraan MC, Tak PP : CCR5 blockade in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 69 : 2013-2016, 2010.
- 22) Gladue RP, Brown MF, Zwillich SH : CCR1 antagonists: what have we learned from clinical trials. *Curr Top Med Chem* 10 : 1268-1277, 2010.
- 23) Vergunst CE, Gerlag DM, Lopatinskaya L, Klareskog L, Smith MD, van den Bosch F, Dinant HJ, Lee Y, Wyant T, Jacobson EW, Baeten D, Tak PP : Modulation of CCR2 in rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 58 : 1931-1939, 2008.
- 24) Shih YS, Fu E, Fu MM, Lin FG, Chiu HC, Shen EC, Chiang CY : Association of CCL5 and CCR5 gene polymorphisms with periodontitis in Taiwanese. *J Periodontol* 85 : 1596-1602, 2014.
- 25) Feng SY, Lei J, Chen HM, Wang YX, Yap AU, Fu KY : Increased chemokine RANTES in synovial fluid and its role in early-stage degenerative temporomandibular joint disease. *J Oral Rehabil* 47 : 1150-1160, 2020.
- 26) Feng SY, Lei J, Li YX, Shi WG, Wang RR, Yap AU, Wang YX, Fu KY : Increased joint loading induces subchondral bone loss of the temporomandibular joint via the RANTES-CCRs-Akt2 axis. *JCI Insight* 7 : 2022.
- 27) Maruoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Ueha S, Fujioka K, Katsuragawa Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, Manome Y, Moriyama K, Omura K, Matsushima K, Yamamoto K : Study of Osteo-/Chondropenia Caused by Impaired Chemokine Receptor and for Progressive/ Idiopathic Condylar Resorption. *The Japanese Journal of Jaw Deformities* 22 : S15-S22, 2012.