

【目的】好中球は過剰な炎症反応に寄与する貪食細胞として機能しているものの、骨軟骨疾患における病的骨吸収においては単球/マクロファージ系細胞における機能解析・治療開発が進められているのが現状であり、病的骨吸収における好中球の機能については依然として不明な点が多く存在する。そこで本研究では、病的骨吸収（炎症性骨吸収、骨溶解）における好中球の機能解析と治療実験を行い新規治療開発することを目的とした。

【方法】人工関節術後弛みの症例の滑膜及び関節液を採取し、好中球抗体の発現を調査した。マウス頭頂骨溶解モデルを作製し、好中球抗体を投与し、骨破壊の程度を Micro-CT・組織学的検討を行い、RNA シークエンスによる関連分子の同定を行った。人工関節術後弛みの症例の滑膜において、同定した分子の発現を調査した。同定した分子を同様の頭頂骨溶解モデルを用いて外的に投与し、骨破壊の程度を検証した。同定した分子の遺伝子欠損マウスを用いて、頭頂骨溶解モデルを作製し骨破壊の程度を検証した。同定した分子を *in vitro* で破骨細胞分化の際に投与し、破骨細胞分化への影響と遺伝子発現の差異を網羅的に解析し、関連するシグナルを同定し、ウェスタンブロッティングで発現を確認した。

【結果】好中球抗体を投与すると骨溶解が促進し、好中球を外的に投与すると骨溶解が抑制された。このことから好中球が骨溶解に対して抑制的に作用することが明らかとなった。さらに、RNA シークエンスを行い網羅的な解析を行ったところ、好中球由来骨吸収抑制因子として、Annexin A1 (AnxA1) を同定した。AnxA1 抗体投与を行うと、骨溶解が亢進しており、定量的評価においても、骨溶解領域の有意な上昇があった。AnxA1 遺伝子欠損マウスにおいても、AnxA1 抗体投与時と同様に、骨溶解が亢進しており、定量的評価においても、骨溶解領域の有意な上昇があった。AnxA1 を投与することにより、破骨細胞分化は抑制された。また、網羅的遺伝子解析の結果、NF-κB 経路を抑制し PPAR γ 経路を亢進させることが明らかとなった。ヒトマクロファージの細胞株に AnxA1 の刺激を加えて、PPAR γ 経路の蛋白発現をウェスタンブロッティングにより検証したところ、AnxA1 刺激により、PPAR γ 、 β -actin の発現の上昇が確認された。

AnxA1 は人工関節弛みに代表される骨溶解疾患の新規治療候補因子である

