

最近のトピックス

マクロファージの分化と活性型ビタミンD₃

新潟大学歯学部 歯科薬理学教室

折笠 道昭 鈴木 暲俊

生体防御システムを語る時、マクロファージの存在は欠くことのできない細胞群である。しかし特にここで細胞群と称したのは、その機能が多様(diverse function)であり、どの細胞をマクロファージとするのか、未だ決定的な定義が存在しない状態であることによるからである。そのような中で、近年個々の細胞集団と特異的に反応する生理活性物質の作用機序を明らかにして、それぞれの分化過程を解析する研究が盛んに行われるようになった。ここでは、近年注目を集めている活性型ビタミンD₃とマクロファージの分化および破骨細胞形成との関係を紹介することにする。活性型ビタミンD₃は従来よりシステミックなホルモンとして、特に骨代謝に深く関与し破骨細胞の形成とその機能制御に必要な不可欠な物質として知られている。マクロファージに対する作用が注目され始めたのは1982年頃からであり、食食能の亢進、ライソソーム酵素の上昇、C3b, Fcレセプターの発現(1, 2, 3, 4)、活性酸素の産生(5)等の活性化を誘導することが次々と明らかにされた。しかしながら、活性型ビタミンD₃のこのようなMAF様作用が免疫系全体の機構に何を意味するのか現在明白な解答は得られていない。筆者らは、活性型ビタミンD₃とインターフェロン- γ のマクロファージに対する作用機序の比較解析を行い、活性型ビタミンD₃は比較的初期の分化段階に位置するマクロファージに作用し、その分化を誘導することを見出した。また興味あることに活性型ビタミンD₃により分化を誘導されたマクロファージはインターフェロン- γ に対する反応性が増強されるが、更なる活性型ビタミンD₃の刺激に対しては無反応となる結果を得た(6)。少なくともマクロファージの分化過程で他の生理活性物質と密接な関係を保ちながら分化調節因子として重要な働きをしていることは間違いない。一方、破骨細胞との関連であるが、マクロファージと破骨細胞は本来その発生起源が同一であり(7)、その分化過程で分岐するとする考え方が現在では一般的である。ではどの分化の時点で、あるいは見方を変えればどのような環境がその反応

性を制御し、それぞれの方向づけがなされるのかが焦点となる。須田らは骨芽細胞の形成する“微細環境”の影響に注目し興味ある報告をしている。すなわち骨芽細胞様細胞の存在下では、活性型ビタミンD₃はすでにマクロファージとしての形質を備えた細胞に対しても効率良く破骨細胞を誘導することを証明した(8)。更に最近、彼らはマクロファージの分化促進因子であるM-CSFが活性型ビタミンD₃による破骨細胞の形成を抑制するにもかかわらず、あらかじめM-CSFにより分化が誘導された細胞は骨芽細胞の存在下で活性型ビタミンD₃により効率良く破骨細胞を形成するという結果を得た。マクロファージに対する活性型ビタミンD₃の作用機序に骨芽細胞存在の有無が破骨細胞形成への分化を方向づけする分岐点の一つとなることを強く示唆するものであろう。また、一方でインターフェロン- γ が活性型ビタミンD₃による破骨細胞の形成を抑制することもすでに報告されており(9)、いわゆる“免疫担当細胞”としてのマクロファージへの分化の方向づけを比較するものとして興味深い。

マクロファージの“機能的分類”が明らかにされるのも、そう遠くはないものと思われる。

参 考 文 献

- 1) Suda, T. et al. 1982, Vitamin D: Chemical, Biochemical and Clinical, Endocrinology of Calcium Metabolism (Norman, A.W. et al. eds.) pp 59-64, Walter de Gruyter, New York.
- 2) Dood, R.C. et al. 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80: 7583-7541.
- 3) Goldman R. 1984, Cancer Res. 44: 11-14.
- 4) David, J. et al. 1984, J. Cell Biol. 98: 391-398.
- 5) Cohen, M.S. et al. 1986, J. Immunol. 136: 1049-1053.
- 6) Orikasa, M. et al. 1991, Cell Immunol. 132: 350-365.
- 7) Suhven, B.A.A. et al. 1986, Nature 321: 79-81.
- 8) Udagawa, T. et al. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87: 7260-7264.
- 9) Takahashi, N. et al. 1986, J. Immunol. 137: 3544-3549.