

メッケル軟骨細胞はどのように生存し続け、軟骨の崩壊に貢献するか?

著者	坂倉 康則
雑誌名	北海道医療大学歯学雑誌
巻	28
号	1
ページ	27-28
発行年	2009-06
URL	http://id.nii.ac.jp/1145/00006220/

[最近のトピックス] メッケル軟骨細胞の生存機構

メッケル軟骨細胞はどのように生存し続け、軟骨の崩壊に貢献するか？

坂倉 康則

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系解剖学分野

軟骨組織は一般に無血管組織で、実質的に低酸素状態にあり、メッケル軟骨も例外ではない。酸素欠乏状態への細胞の適応には異化的代謝から嫌氣的解糖系への移行あるいは血管新生の誘導を伴うことが知られている。軟骨内骨化を生じる軟骨原基の骨幹部では、酸素と栄養の欠乏は代謝的シフト、血管進入と軟骨細胞死を引き起こす。

低酸素応答因子であるhypoxia-inducible factor (HIF)は酸素濃度の変化に应答する転写因子であり、HIF-1はHIF-1 α とHIF-1 β のヘテロダイマーである。HIF-1 β は酸素濃度に関わりなく一定のレベルで核内に存在するのに対して、HIF-1 α は酸素濃度に強く依存する。正常な酸素濃度 (normoxia) 条件下では、HIF-1 α はユビチキン-プロテアソーム系で分解されるが、低酸素条件下では安定化し核内に移行する。一般に、低酸素はHIF-1を介して細胞の生存とアポトーシス、グルコースの輸送と代謝、血管新生などに関与する遺伝子発現を誘導・制御することが知られている。

メッケル軟骨の一部 (中部) は軟骨細胞の肥大化と軟骨基質の石灰化に伴い破 (軟) 骨細胞により吸収される。同部位において、メッケル軟骨細胞が無血管の環境下 (酸素と栄養の不十分な供給下) で、どのように生存し続けているのかを組織化学的に解き明かした。

マウス胎生15日にはメッケル軟骨細胞は部位特異的に肥大化し、その肥大化直前の軟骨細胞の核にHIF-1 α 陽性反応がみられた。この時期の軟骨細胞のグリコーゲンをsalivary-digested PAS反応で確認すると、多量のグリコーゲンが蓄積していた。しかし、この時期、軟骨基質は未石灰化であること、酸化リン酸化において重要な働きをするチトクローム・オキシダーゼ (COX) 活性が強くみられたことから、軟骨細胞は限られた酸素供給下でも酸素消費レベルを維持していることを示した。この時期、HIF-1 α の発現が酸素濃度に依存しないことを示している。同時に、グルコース輸送担体 (GLUT) であるGLUT3とGLUT5の発現も軟骨細胞にみられたことから、グルコースとフルクトースが積極的に取り込ま

れ、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ (GPI) と乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の活性を示した。この時期、メッケル軟骨細胞は来るべき石灰化による酸素枯渇環境に備え、グリコーゲンの蓄積を行いつつ、同時に解糖系と酸化的リン酸化でエネルギーを産生していると考えられる。

胎生16日には同部位はvon Kossa反応で軟骨基質が石灰化していることが確認され、破 (軟) 骨細胞による吸収と肥大化軟骨細胞でのHIF-1 α 発現の消失がみられた。この軟骨細胞はグリコーゲンを消費しており、COX活性も減弱していた。しかし、GLUT3とGLUT5の抗体に強く反応し、積極的にグルコースとフルクトースが取り込まれ、GPIとLDHの活性が示すように解糖系によるエネルギーが産生されていることが明らかとなった。

これらの結果と既報から、軟骨基質の石灰化以前には、肥大化軟骨細胞は限られた酸素を利用してエネルギーを産生しつつ、ヘキソースを取り込み、グリコーゲンを蓄積する。しかし、同時にヘキソースを多少なりとも解糖系で消費しながら細胞外に乳酸を放出し、細胞外環境を酸性化することを通して細胞外基質の石灰化への組織改造に貢献していると考えられる (Fig. 1)。また、メッケル軟骨の吸収期には、軟骨基質の石灰化に伴い酸素と栄養供給が制限されることから、蓄積されたグリコーゲンを消費し解糖系を介して乳酸の産生と放出で細胞外環境を改変していると考えられる。これは破 (軟) 骨細胞による基質吸収のみでなく、軟骨細胞がみずから周辺の石灰化基質の吸収にも貢献していることを示している (Fig. 2)。

Y. Sakakura et al.

Eur. J. Oral Sci. 116 : 341-352, 2008

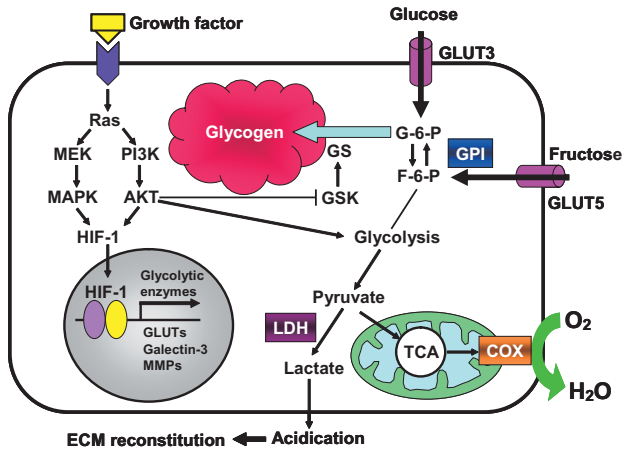


Fig. 1

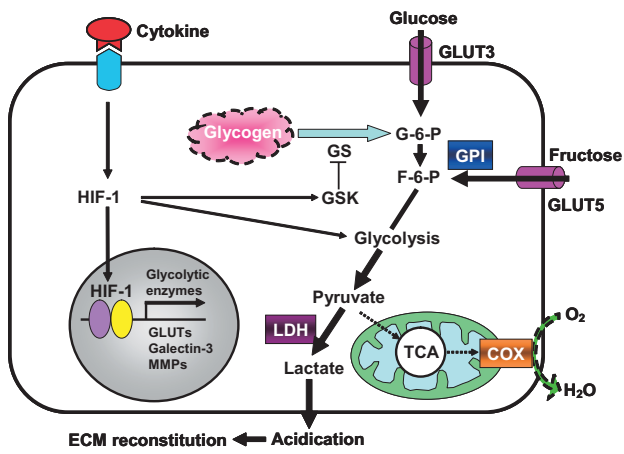


Fig. 2