

## [最近のトピックス] 骨細胞に関する最近の研究

## Sclerostin：骨細胞による骨代謝調節機構解明の糸口

入江 一元

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

Department of Anatomy, Health Sciences University of Hokkaido School of Dentistry

骨細胞は骨芽細胞が自ら産生した骨基質中に埋め込まれた細胞である。骨基質中に埋め込まれてすぐの骨細胞は骨芽細胞に類似した幼若型であるが、埋め込まれてから時間が経過し深部の石灰化した骨基質に存在するものはその細胞小器官を減じ成熟型となる。しかし、骨細胞の形態変化のメカニズムとそれに伴う機能の変化についてはいまだ不明な点が多い。骨細胞の機能に関しては①骨細胞が骨組織中のどの部位にでも存在し、またその数も骨系の細胞の中で最多であること。②骨細胞の死んだ骨組織は骨改造を受けないこと。③骨細胞は骨基質中の骨細胞同士だけではなく、骨表面の骨芽細胞やライニング細胞と細胞突起で連絡し細胞性のネットワークを形成していること。これらから骨細胞が骨改造を制御している可能性が指摘されている。私たちが破骨細胞の近隣に存在する骨細胞は酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) を発現するがそれと同じ時期に埋め込まれた骨細胞でも破骨細胞と離れた骨細胞はTRAPを発現しないことを見出し、骨吸収に際し骨細胞と破骨細胞が関係していることを報告した。しかし、骨細胞がどのように骨芽細胞による骨形成や破骨細胞による骨吸収を制御し

ているか明確なメカニズムは不明であった。

最近、骨形成が促進し骨の量が過剰になるという進行性骨病変sclerostosisはSOST遺伝子の変異によってSOST遺伝子産物のsclerostinが欠損するために起こることが示され、SOST/sclerostinが骨形成の抑制因子であることが報告された。さらにsclerostinの発現が骨細胞に局限することが示されるに至って骨細胞がこのsclerostinを介して骨芽細胞による骨形成を制御している可能性が示唆された (J Exp Med 199: 804-814, 2004, FASEB J 19: 1842-1844, 2005)。当初sclerostinが分泌蛋白でDAN, cerberus, gremlinなどBMPアンタゴニストとしての役割を持つDANファミリーに類似したアミノ酸配列を持つことからBMPアンタゴニストとしての機能が検索されたが、現在は直接的なアンタゴニストの作用はないと考えられている。Sclerostinによる骨芽細胞の活性制御メカニズムの解明は今後の研究に期待されるところであるが、私たちが現在どのような骨細胞がsclerostinを発現しているか骨細胞の周囲の骨基質の石灰化の状態や骨細胞の形態とsclerostinの発現の状況を検討しており、骨細胞が骨代謝を制御するその一端の解明を試みている。