

[最近のトピックス]

骨細胞による骨リモデリングの制御

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

骨組織は、破骨細胞による骨基質の破壊（骨吸収）と骨芽細胞による骨基質の産生（骨形成）の絶妙なバランスを保ちながら新陳代謝する。このことは「骨リモデリング」と呼ばれ、破骨細胞が古い骨を壊すことが引き金と考えられている。また、骨基質中に埋め込まれた骨細胞は直接骨吸収、骨形成を担う細胞ではないが、①骨の細胞の中でその数が最も多く、骨のいたるところに存在すること、②細い突起で骨基質中の骨細胞同士や骨表面の骨芽細胞とも連絡していること、③骨細胞が消滅した骨は骨リモデリングを受けないことなどの状況からメカニカルストレスの感受や骨リモデリングを制御する“指令細胞”としての可能性が考えられてきた。しかし、石灰化した骨基質中に存在するため、単離が難しく、その詳細な機能や骨リモデリング制御機構への関与は分かっていなかった。

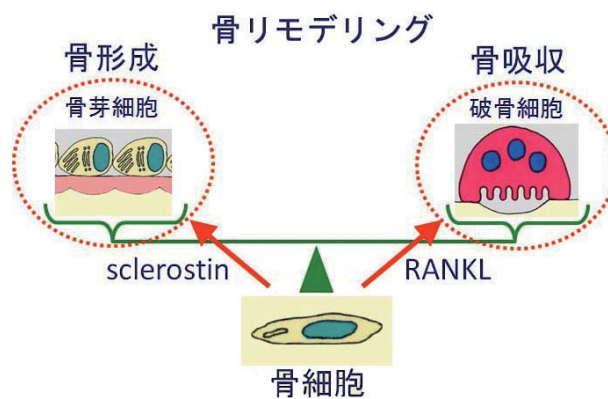
2001年になってから、まず骨芽細胞による骨形成を骨細胞が制御するメカニズム解明のための糸口が示された。骨形成が促進し骨の量が過剰になるという進行性骨病変sclerostosisはsclerostinというタンパク質をコードするSOST遺伝子の変異によって起こること、またsclerostinの発現が骨細胞に局限することが報告され、sclerostinが骨芽細胞による骨形成を骨細胞が直接制御する機能分子として注目を集めた。関連の研究で私たちはsclerostinを発現するのは骨深部の成熟型と呼ばれる骨細胞であることを示した(1)。

一方で骨細胞と骨吸収の関連で、破骨細胞に近接する骨細胞では破骨細胞に特異的なTRAPaseを発現することから骨細胞と破骨細胞が相互に作用し骨吸収に関与していることは示唆されていたが、骨細胞が破骨細胞の分化や機能を調節することの直接的な証拠はなかった。

最近、東京医科歯科大学の高柳先生のグループは骨細胞だけで特異的に蛍光発色させる遺伝子を導入し、高純度の骨細胞を単離培養することに成功した。また、この単離培養した骨細胞の分析から、破骨細胞形成に必須の分子RANKLを骨や骨髄中の細胞の中でもっとも多く発現しているのは骨細胞であることが分かった。さらに、

骨細胞におけるRANKL発現だけを阻害したマウスでは大理石骨病を発症することを観察し、骨細胞で発現するRANKLが破骨細胞形成に必須であることを示した(2)。また、この大理石骨病は生後すぐでは発症せず、成長に伴い病状が悪化するといひ、成長に伴い外界から受けるメカニカルストレスを骨細胞が感受し、RANKLを発現することを想定している。しかし、一方で破骨細胞は骨髄の前駆細胞から単核の前破骨細胞となり、骨表面で多核の破骨細胞に分化すること、破骨細胞形成を維持するRANKLは細胞膜に局在することを考えると、解明されるべき点も残る。すなわち、骨表面に達した前破骨細胞、あるいは多核化した破骨細胞に直接接することのない骨深部の骨細胞でのRANKL発現の動態や意味、また、破骨細胞の前駆細胞が前破骨細胞へと分化しながら骨髄から骨表面に達するまでは骨細胞のRANKLがどのように関与するのかなどという点である。

骨細胞によって産生され骨芽細胞や破骨細胞の分化・機能発現を制御する機能分子が明らかになり始めたことで、今後骨リモデリングにおける骨細胞の役割に関する研究が注目される。



骨芽細胞による骨形成や破骨細胞による骨吸収を骨細胞がコントロールするための機能分子が分かってきた。

1. Irie K et al. J Histochem Cytochem 56 : 561–567, 2008
2. Nakashima T et al. Nature Medicine, 2011 doi : 10.1038/nm.2452