

〔特別講義要旨〕

骨の生物学

—破骨細胞の形成・分化と機能を中心に—

明海大学歯学部 口腔解剖学第1講座教授

久米川正好

と き：1992年11月5日

ところ：D-4講堂

脊椎動物の骨組織は生体の内骨格として、支持器官の役割を果たしていることは言うまでもない。また、あるものは内蔵の保護をしている。さらに、我々は陸上生活をするようになったために、体液の恒常性のためのCa・Pなどのミネラルの貯蔵・代謝の重要な役割も果たしている。

これらの機能を維持するため、骨組織は生きた組織として内部再構築および内外の刺激に対して敏感に反応し、成長し、一生涯休みなく形成と吸収を繰り返しているダイナミックな組織である。この骨改造機構は生理代謝面、および高齢化に伴う骨粗鬆症などの骨代謝面から注目されてきており、最近特に精力的に研究が進められている分野である。これらの骨改造機構は、骨組織を構成する細胞である骨芽細胞・骨細胞、破骨細胞とそれらの前駆細胞の細胞連鎖機構によって維持されている。そこで、ここでは我々のグループが進めてきた破骨細胞の研究を中心に解説する。

破骨細胞の形成と分化：破骨細胞の前駆細胞の同定、分離、形成系の確立が長い間なされていなかったため、その形成過程に関する詳細な解析はなされていなかった。最近、多分化能を持った未分化な血液芽球から破骨細胞を試験管内で形成させる培養系を開発した。この培養系では、造血幹細胞に由来する芽球コロニーに、IL-1, IL-6, GM-CSF, PTH, 1,25(OH)₂D₃を作用させて破骨細胞を形成することができる

が、破骨細胞の最終的な分化には間質細胞（ストローマ細胞）の関与が必要である。分化過程の早期および中期の前駆細胞にPTH, 1,25(OH)₂D₃リセプターは存在するが、分化の進行に伴って消失する。逆に分化に伴ってCTリセプターが出現する。しかしCTは破骨細胞形成を抑制する。また多くの他のホルモン、サイトカイン等も破骨細胞の形成を調節している。細胞連鎖（連鎖）の観点から、骨芽細胞を含む間質細胞の破骨細胞形成への役割がますます重要視されてきている。これらの細胞はM-CSF, GM-CSF, IL-1, TGF-β, PGE₂な破骨細胞形成を調節する多くの因子を産生することが示されている。PTH, 1,25(OH)₂D₃などの因子は骨芽系細胞に作用し、骨芽細胞からの破骨細胞の活性化因子の分泌ないしは直接作用を介して、破骨細胞の分化を調節していると考えられている。さらに、これらの培養実験系を用いて破骨細胞と骨芽系細胞による骨代謝共役系に関する細胞生物学的・分子生物学的解析が進められている。

破骨細胞の遺伝子発現：破骨細胞が何を産生しているかは遺伝子発現をみるのが最良の方法である。しかし、破骨細胞は骨芽細胞と異なり、細胞株としてのモデルが得られておらず、少量の初代培養細胞に頼っており、遺伝子発現解析が進んでいなかった。そこでウサギ骨から破骨細胞を多量に単離する方法を新たに開発し、そ

れを用いて解析を進めた。単離された破骨細胞と脾細胞との間のdifferential screeningを行い、破骨細胞において特異的に発現している2つの遺伝子(OC-1, OC-2)の単離に成功した。OC-1はオステオポンチンをコードしていたが、OC-2はシステインプロテアーゼに近い何か新しいものをコードしていると思われ、目下解析を進めている。オステオポンチンのリセプターであるインテグリンは破骨細胞の刷子縁、基底・側面の細胞膜に存在することが報告されており、骨吸収現象におけるこれらの果す役割に

についての詳細な解析が必要である。また、破骨細胞を多量に単離できるため、今後、生化学・分子生物学的研究が飛躍的に進むものと思われる。

骨代謝、特に骨改造現象は破骨細胞、骨芽細胞・骨細胞とこれらの前駆細胞の密接な細胞連鎖によって営まれている。これらの関係の不調和により、種々の骨疾患が起こるものと考えられ、今後歯科医学領域においても考慮すべき重要な点である。 (文責：矢嶋俊彦)