

特別講演

主催 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 病態生理部門,

後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会

平成20年5月30日 於 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 6階 会議室

破骨細胞の形成を調節する骨芽細胞の新しい役割

高橋 直之

(松本歯科大学 総合歯科医学研究所 副所長

硬組織疾患制御再建学講座 機能解析ユニット 教授)

骨組織の代謝は、大きく2種類に分類される細胞群によって担われている。骨組織を形成するのは骨芽細胞で、未分化間葉系細胞から分化した細胞である。一方、骨組織を破壊するのは破骨細胞と呼ばれる細胞で、血中のマクロファージに由来すると考えられている。

今回の演者としてお招きした高橋直之教授は、長年にわたり破骨細胞の領域で世界的な研究をリードされてきた。高橋教授は、破骨細胞研究に欠かすことのできない実験系として知られる「骨芽細胞と破骨細胞前駆細胞の共存培養系」を確立し、そこに関与するM-CSF, OPG/OCIF, RANKL/ODFなど極めて重要な分子を次々と明らかにした。今回の学術講演では、「破骨細胞の形成を調節する骨芽細胞の新しい役割」と題して、高橋先生らの研究グループが最近取り組んでいる「破骨細胞ニッチと細胞終期の停止した破骨細胞前駆細胞」の概念についてお話しいただいた。

従来より、骨組織のみに認められる破骨細胞の出現部位を決める機序は何か、という疑問が提唱されていた。最も有力な考えは、破骨細胞の分化に必須のRANKLの局在が骨組織特異的であるためという仮説であった。高橋教授らは、RANKLノックアウトマウスに異所性骨形成を誘導し、破骨細胞の出現部位を詳細に解析した。その結果、RANKLを全身に投与しても、破骨細胞は骨組織の骨芽細胞近傍に出現し、他の部位には認められないことから、骨芽細胞がRANKL以外の破骨細胞分化に重要な環境を作り出すと結論した。

さらに、破骨細胞の前駆細胞について非常に興味

深いデータを示された。マウスの胎生期から成獣までの一時期に、増殖中の細胞をラベルして骨組織の破骨細胞を調べた。すると、胎生期にラベルすると約半分の破骨細胞はラベルされているのに、7週齢マウスの破骨細胞では殆どラベルが認められなかった。これは、破骨細胞の前駆細胞が成長に伴って増殖能を失う可能性を示唆しており、高橋教授らはこの細胞を「Cell cycle arrested quiescent osteoclast progenitor; QOP」と命名した。

QOPの性状を調べた結果から、本細胞はマクロファージのマーカーであるF4/80陰性で、かつ、RANKLの受容体であるRANK陽性の細胞であり、アルカリホスファターゼ陽性の骨芽細胞近傍にいる細胞であることが判明した。一般的に、M-CSFは破骨細胞前駆細胞の増殖因子と考えられているが、M-CSFの欠失したop/opマウスにM-CSFを投与しても、破骨細胞は増殖した像を呈さないことも明らかとなった。

以上のように、血中にはすでに増殖を停止した状態の破骨細胞前駆細胞(QOP)がいて、これが骨芽細胞の未知のシグナルを認識して定着し、破骨細胞に分化・成熟するという新しいモデルが提唱された。QOPの性状や、骨芽細胞が発現する未知の分子などに関して活発な質疑応答があり、盛況な学術講演会となった。一連の内容は、近日中に論文として発表される予定とのことであった。再び、高橋教授の研究が、骨代謝研究の世界に大きなインパクトを与える日が近いことを感じた。

(文責 片桐岳信)