



3. 骨芽細胞に関する最新のトピック(1)

—骨芽細胞と骨形成に関する最新のトピック—

Topics of osteoblasts and bone formation

小守 壽文

Toshibisa Komori(教授) / 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科硬組織疾患基盤研究センター

key words

Runx2
分化転換
骨芽細胞前駆細胞
FGFレセプター
鎖骨頭蓋異形成症

軟骨細胞は、骨芽細胞へと分化転換し骨形成に関与する。骨形成には骨芽細胞分化と同時に前骨芽細胞の増殖が必須である。Runx2は、Fgfr2およびFgfr3を誘導し、前骨芽細胞の増殖を促進させる。Runx2はHedgehog, Fgf, Wnt, Pthlhシグナル分子を発現誘導することにより、頭蓋縫合部の間葉系細胞の増殖および骨芽細胞系列へのコミットメントを誘導する。Runx2ヘテロ変異では、これらの誘導は低下し、鎖骨頭蓋異形成症の頭蓋縫合・泉門の閉鎖不全が起こる。

はじめに

軟骨内骨化における骨芽細胞分化は、転写因子Runx2とSp7, そして古典的Wntシグナル, Hedgehogシグナルが相互作用しながら進行する。膜性骨化における骨芽細胞分化は、前三者が主要な働きをし、Hedgehogシグナルの寄与は少ない。骨芽細胞は間葉系幹細胞から分化するが、Runx2によって間葉系幹細胞から前骨芽細胞へと分化誘導され、Runx2, Sp7, 古典的Wntシグナルによって前骨芽細胞から骨芽細胞へと分化誘導される¹⁾。最近、以前より議論のあった軟骨細胞より骨芽細胞への分化転換(transdifferentiation)が証明され、軟骨細胞も骨芽細胞のソースとして位置付けられた。骨形成を進

行させるためには、骨芽細胞分化を誘導すると同時に骨芽細胞のソースを増やさなければならない。すなわち、骨芽細胞前駆細胞の増殖が重要となる。今回トピックスとして、軟骨細胞より骨芽細胞への分化転換、Runx2による骨芽細胞前駆細胞の増殖制御、膜性骨化におけるRunx2による間葉系細胞より骨芽細胞系列へのコミットメントのメカニズムの3点を取り上げる。

軟骨細胞より骨芽細胞への分化転換

成長板は、II型コラーゲンを産生する静止軟骨細胞層と増殖軟骨細胞層、Ihhを産生する前肥大軟骨細胞層、X型コラーゲンを産生する前期肥大軟骨細胞層、オステオポンチンやMmp13を発

現する最終分化した後期肥大軟骨細胞層から成る。後期肥大軟骨細胞はVegfを発現し、軟骨への血管侵入を誘導する。また、前肥大軟骨細胞から産生されるIhhは軟骨周囲の間葉系細胞を骨芽細胞へと分化誘導する。骨芽細胞はVegfの主要産生細胞であり、後期肥大軟骨細胞層への血管侵入にも重要な役割を果たす。後期肥大軟骨細胞は、アポトーシスにより死滅するか骨芽細胞へと分化する。最近さまざまなCreマウスを、全身に発現するRosa領域にLacZやGFP(green fluorescent protein)を挿入したレポーターマウス(CAGプロモーターLacZ/GFPレポーターマウスも用いられる)と交配することにより、LacZやGFP発現を指標にCre発現以降の分化を追っていく