



## 6. 骨リモデリングに関する最新のトピック(2)

## —カップリング・シグナル受容分子としての RANKL—

Osteoblastic RANKL as a coupling signal acceptor

本間 雅・池淵 祐樹・鈴木 洋史

Masashi Honma(講師), Yuki Ikebuchi(助教), Hiroshi Suzuki(教授) / 東京大学医学部附属病院薬剤部

骨リモデリング過程において、骨細胞からのRANKL(receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) 刺激を受容して多核化を開始した破骨細胞からは、RANK(receptor activator of nuclear factor-kappa B) を含有する細胞外膜小胞が放出される。この膜小胞型RANKは骨芽細胞表面のRANKLに結合することで、RANKL逆シグナル経路を活性化し、Runx2の核内移行を引き起こして骨芽細胞の初期分化を促進する。このシグナル経路は他のさまざまな因子と協調して、骨吸収と骨形成のカップリングに寄与していると考えられる。

## key words

骨リモデリング  
骨芽細胞  
破骨細胞  
細胞外膜小胞  
RANKL逆シグナル

## はじめに

骨リモデリングは骨の量および質を正常に維持するために必須な生体プロセスであり、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が時空間的に精密に制御されたかたちで繰り返されている<sup>1)</sup>。特に骨吸収フェーズから骨形成フェーズへの移行に関しては、新生骨の形成が無秩序に生じないように抑制的な制御をかけるとともに、適切な位置と時期にスムーズに新生骨の形成が開始されるように、骨芽細胞の分化や活性化を促進的に制御することも必要と考えられる。このような複雑な制御を可能とする分子機構の一部として、破骨細胞から骨芽細胞に供給されるカップリング因子の存在が想定され、

近年その分子実体の解明が急速に進んでいる<sup>1)2)</sup>。筆者らは最近、破骨細胞分化の誘導因子として知られるRANKLが、骨芽細胞においてはカップリング因子に対する受容分子として機能していることを見出したので、この点を中心に議論したい。

骨芽細胞に発現するRANKLは  
正方向のシグナル入力に寄与しない

RANKLが破骨細胞分化因子として同定された当時から、骨芽細胞と破骨前駆細胞を*in vitro*で共培養することで成熟破骨細胞の形成を誘導できることは知られており<sup>3)</sup>、またこの作用には骨芽細胞と破骨前駆細胞の細胞間接触が必要となることが示されてい

る<sup>3)</sup>。一方近年になって、骨細胞選択的に*Rankl*遺伝子を欠損させたマウスの表現型解析から、成体の骨リモデリング過程において破骨細胞の分化成熟を支持するのは、主として骨細胞に由来するRANKLであることが示された<sup>4)6)</sup>。もし、破骨前駆細胞が骨芽細胞と密接に細胞間接触を形成していれば骨芽細胞からRANKLシグナルを受容できるはずであり、骨細胞選択的なRANKLの除去によって成熟破骨細胞数の大幅な減少が生じるとは考え難い。裏を返せば、骨リモデリング過程において破骨前駆細胞と骨芽細胞の間には、RANKLシグナルの伝達が可能となるような接触は形成されていないと考えられる。加えて、最近の生体イメージング手法を用いた解析から、成