



7. 骨細胞に関する最新のトピック

—骨細胞研究の最前線—

Frontier of osteocyte research

中島 友紀

Tomoki Nakashima(教授, 研究開発代表者) / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学,
日本医療研究開発機構AMED-CREST

骨細胞は骨構成細胞で大多数を占める細胞であり, 神経細胞様の細胞突起によって骨基質内で骨細胞同士, また骨表面の破骨細胞や骨芽細胞と密接にコンタクトしている。骨細胞は骨に埋め込まれていることから, 長い間その機能について不明な点が多かった。しかし近年, マウスジェネティクスの進歩やヒト骨疾患研究の発展によって, 骨代謝を制御する司令塔であることが実証されつつある。さらに, 骨細胞がさまざまな生体制御システムと連環していることが明らかになり, これまで運動器として捉えられてきた骨が, 多臓器と連環する内分泌器官であると考えられはじめている。

key words

RANKL
Sclerostin
Semaphorin3A
メカニカルストレス
骨細胞性骨溶解
多臓器制御

はじめに

骨組織は, 質や構造を再構築することによって, 生体を効率よく支持できる強靭さを保っている。骨リモデリングは, 骨表面の破骨細胞と骨芽細胞によるシーケンシャルな制御システムであり, 破骨細胞が酸とプロテアーゼを分泌し古い骨組織を破壊することで開始され, 骨芽細胞が骨基質の分泌と石灰化を促進させ, 破壊部分を新生骨で充填する。骨に埋め込まれた骨細胞は, 神経細胞様の細胞突起によって骨基質内の骨細胞同士だけではなく, 骨表面の破骨細胞や骨芽細胞とも密接にコンタクトしている。そして, 外界からの力学的刺激やホルモンなど生理活性物質を骨細胞が感知し, 細胞間クロストー

クにより応答することで骨の恒常性を保っていると考えられている¹⁾³⁾。

骨に埋め込まれた特殊な細胞, 骨細胞

骨芽細胞が骨形成に伴い自らが産生した骨基質に埋め込まれ, 最終的には石灰化した骨組織の骨小腔に個別で存在する細胞が骨細胞である。骨細胞は骨を構成する細胞の約90%以上の細胞数を占め, その寿命も数年単位と考えられている¹⁾³⁾。骨芽細胞がどのように骨細胞へと最終分化に至るのかいまだ不明な点が多いが, 最近, 網羅的な遺伝子発現解析から, マイクロRNA(miR-23aクラスター)の関与が見い出された。miR-23aクラスターはPrdm16を標的とし, TGFβのシグナ

ル伝達経路を調節することで骨細胞分化を制御することが提唱され, 今後の研究の進展に期待がかかっている⁴⁾。また, その最終的な運命についてもいまだよくわかっておらず, 骨深部で細胞変性や壊死に至る骨細胞も存在すれば, 破骨細胞によって骨から掘り出された後, 細胞死に至る場合や骨芽細胞やlining cell(休止期骨芽細胞)へ脱分化するなど, 諸説提唱されており, 現時点において明確な回答は得られていない²⁾³⁾。

骨細胞による 破骨細胞制御の分子メカニズム

骨細胞が存在する骨を移植した場合, 破骨細胞による骨吸収が起こり,