

骨を削る破骨細胞はどのように作られているのか



愛媛大学大学院医学系研究科分子病理学講座

北澤 莊平

骨が健康であるためには、骨を作る骨芽細胞と骨を吸収する破骨細胞のバランスが大切です。このバランスが崩れると、高カルシウム血症、癌の骨転移、リウマチ、骨粗鬆症、骨折、骨腫瘍など、さまざまな病気が起こります。私たちは、骨の形成や破骨細胞の形成、腫瘍の進行に関わる遺伝子の働きを研究しています。この研究が、骨の病気や腫瘍の骨への浸潤、骨転移の仕組みを理解する手助けになると考えています。今回は、その研究成果をご紹介します。

●はじめに

破骨細胞は、骨を分解する役割を持つ特別な細胞で、一つの細胞にたくさんの核を持っています。骨とは $\alpha V\beta 3$ インテグリンで強固に接着し、その間に閉鎖空間を作り、その中に酸と酵素とを分泌して骨を削っていきます。破骨細胞が完成するためには、骨を作る骨芽細胞が供給する「破骨細胞分化因子 RANKL」という物質と、破骨細胞の前段階の細胞にある「破骨細胞分化因子受容体 RANK」という受け皿が結びつくことが必要です。破骨細胞分化因子受容体 RANK が破骨細胞分化因子 RANKL と結合すると、カテプシン K など、破骨細胞に特有の物質が作られます。また、破骨細胞分化因子受容体 RANK 遺伝子自身も活性化され、破骨細胞が最終的に完成します。

●骨芽細胞、骨細胞による RANKL 遺伝子発現制御機構と病的変化

破骨細胞分化因子 RANKL は、骨芽細胞、骨細胞、骨髄脂肪細胞、そして T リンパ球で発現することが知られています。悪性腫瘍による高カルシウム血症では、副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) が原因物質となり、骨芽細胞の破骨細胞分化因子 RANKL 発現を増加させます。これにより、骨の溶解が促進され、骨から増殖因子が放出されて、癌細胞が成長しやすい環境が作られます。さらに、乳癌細胞表面に、この破骨細胞の接着分子 $\alpha V\beta 3$ インテグリンと同じインテグリンが発現し、破骨細胞の掘った穴に、ヤドカリのように、癌細胞が、はいり込み、その結果、癌細胞が削られた骨組織深くに入り込んでいきます。また、関節リウマチでは、関節の滑膜にある線維芽細胞が破骨細胞分化因子 RANKL を発現し、滑膜内にたくさんの破骨細胞前駆細胞がひそんでいます。関節炎が進行して、関節表面の軟骨組織が消失し、滑膜組織が直接骨組織と接する様になってしまうと、破骨細胞の前駆細胞が一斉に成熟し、関節の破壊が急速に進行してしまいます。

●RANKL mRNAの安定性に関するエストロゲンと閉経後骨粗鬆症

エストロゲンは「骨の守護神」とも呼ばれています。閉経によりエストロゲンの量が減ると、急激に骨量が減少します。エストロゲンは破骨細胞を直接抑制するだけでなく、破骨細胞分化因子 RANKL の mRNA の寿命を短くすることで、破骨細胞の形成も抑えます。破骨細胞分化因子 RANKL の mRNA の寿命には、lncRNA という特殊な RNA 構造が関与しており、この特殊な lncRNA が多く存在すると破骨細胞分化因子 RANKL の mRNA は寿命が延長し、破骨細胞形成が高まります。エストロゲンは、この特殊な lncRNA を減少させることで、破骨細胞分化因子 RANKL の mRNA の寿命を短くしています。ところがここにグルココルチコイドというステロイドホルモンが作用すると、このエストロゲンの効果を打ち消してしまいます。若い女性の骨はエストロゲンによって守られているのですが、副腎皮質腫瘍でグルココルチコイドが過剰に作られたり、治療目的でグルココルチコイドを服用したりすることで、年齢、性別に関係なく骨は弱くなってしまいます。

●加齢、酸化ストレスによる RANK-RANKL 系の変化

加齢による全身的な骨量減少は、さまざまな要因が複雑に絡み合って起こります。私たちは、自閉症の原因遺伝子の一つであるメチル化シトシン結合蛋白質 MeCP2 蛋白が、骨組織でも重要な役割を果たしていることを発見しました。古くなった骨組織が吸収される過程で、骨細胞におけるメチル化シトシン結合蛋白質 MeCP2 蛋白の減少が関与している可能性が示されています。

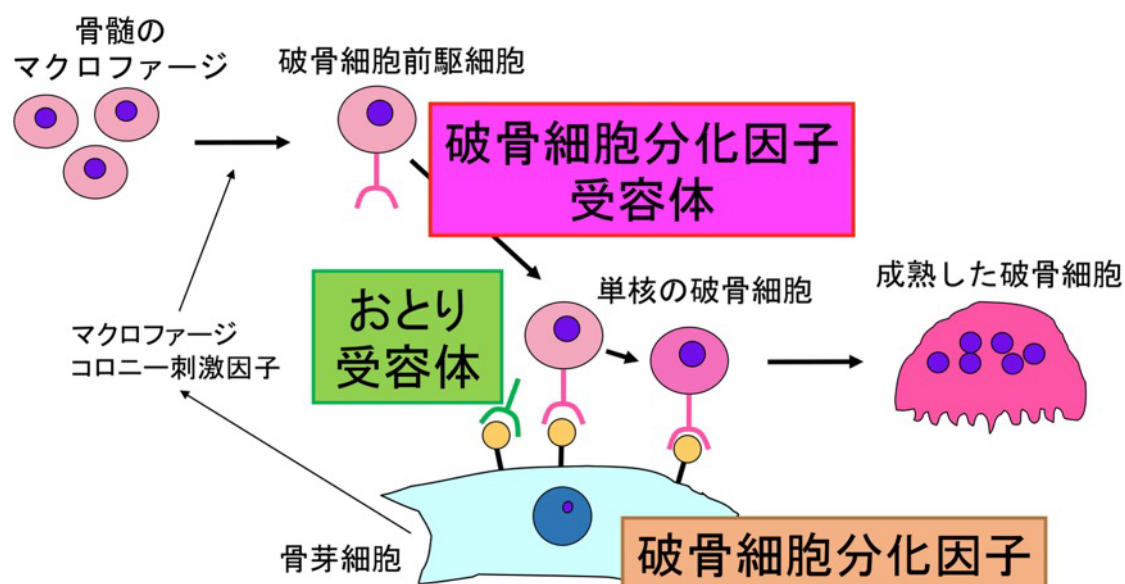
●皮質骨と骨梁のバランスを取る分泌型フィズルド関連蛋白 4 (sFRP4)

長管骨の骨梁（骨の内部の構造）、ここは、高回転型で、破骨細胞がたくさん存在しています。この骨梁のところは、ニワトリでは骨髓骨 medullary bone とよばれ、卵の殻を作るためにカルシウムを貯蔵し、それが一日で壊されるという、高回転型の骨組織です。一方、皮質骨（骨の外側の層）部分は、ゆっくりとした代謝をうけます。分泌型フィズルド関連蛋白 4 (sFRP4) という遺伝子が欠損しているマウスは、40 週齢になっても毛の色や毛並みが良く、細身でありながら、骨は太くて強そうに見えるという、一見すると素晴らしい状態です。ところが、骨組織を詳しく観察すると、見た目は太いものの、その構造は異常でした。皮質骨が非常に薄くなり、長い骨がまるで椎体のような構造に変わっていました。週齢を重ねると、このマウスでは骨梁はよく維持される一方で、皮質骨が非常に薄くなり、骨梁と皮質骨のバランスが崩れた状態になっていました。分泌型フィズルド関連蛋白 4 (sFRP4) が骨梁と皮質骨のバランスとして重要であることを示しています。パイル (Pyle) 病という非常に稀なヒトの骨疾患があり、その原因が分泌型フィズルド関連蛋白 4 (sFRP4) の欠損によるものであることが最近報告されました。この疾患の骨組織は、分泌型フィズルド関連蛋白 4 (sFRP4) を欠損したマウスの骨組織

と非常に似ています。

●最後に

骨研究や骨代謝研究は、形態学的観察や生化学的研究など、文字通り骨の折れる作業ですね。しかし、最近ではマイクロ CT を使って詳細な骨の構造解析が可能になりました。破骨細胞の形成に関わる遺伝子の働きを調べることから始めて、局所的な骨の病気から加齢や糖尿病などによる全身的な骨量減少の仕組みまで、転写調節因子のバランスやエピジェネティクスの変化の観点から研究を行っています。詳しいメカニズムを解明することで、病気の予防や新しい治療薬の開発につながることを期待しています。



第 113 回日本病理学会総会宿題報告（令和 6 年度日本病理学賞）

「破骨細胞形成に関わる遺伝子発現調節機構とその異常」