

25V-am03

コンドロイチン硫酸鎖による破骨細胞分化制御機構の解析

○三上 雅久¹, 高田 哲朗¹, 浅野 清次朗¹, 重廣 充孝¹, 北川 裕之¹ (¹神戸薬大)

【目的】骨粗鬆症は、骨リモデリングのバランスに異常が生じた疾患の一つで、超高齢化社会を迎えた本邦において、その克服は喫緊の課題である。その治療には、ビスホスホネート製剤をはじめとする破骨細胞の働きを抑える薬剤が主に選択されているが、破骨細胞の過度な機能抑制は、骨吸収に共役した骨形成にも悪影響を及ぼすことが知られている。したがって、骨粗鬆症のより有効な治療法を確立するためには、両イベントに関わる細胞分化過程の制御メカニズムを体系的に理解する必要がある。コンドロイチン硫酸 (CS) 鎖は、骨組織の主要な細胞外マトリックス成分であることから、骨芽細胞分化と破骨細胞分化を包括的に制御し、骨形成ならびに骨吸収の両イベントの仲介役として機能していることが十分期待される^{1,2)}。そこで本研究では、破骨細胞分化過程における CS 鎖の役割と制御メカニズムの解析を試みた。

【方法・結果・考察】骨芽細胞非存在下での破骨細胞分化誘導系 (RAW264.7 および骨髄由来マクロファージ) を用いた解析から、CS 鎖の発現量が破骨細胞の分化の進行に伴い減少すること、この減少が CS 生合成酵素・分解酵素の機能発現とよく相関することを見出した。興味深いことに、CS 鎖の発現を強制的に減少させると、多核化を指標とした破骨細胞の形成が有意に亢進した。一方で、破骨細胞の分化は、骨芽細胞によって産生される特定の CS サブタイプによって負に制御されることがわかった。これらのことから、破骨細胞の分化・成熟は、細胞自律的な CS 鎖の代謝調節と骨芽細胞より供給される CS サブタイプを介した細胞非自律的な抑制メカニズムのバランスによって成り立っていることが示唆された。

¹⁾Mikami T., and Kitagawa H. (2013) *Biochim. Biophys. Acta*, 1830, 4719-4733.

²⁾Koike T., et al., (2015) *Sci. Rep.*, 5, 8994.