

大学院特別講義

(医歯学先端研究特論)

(生命理工医療科学先端研究特論)(医歯理工学先端研究特論)

下記により大学院特別講義を行いますので多数ご来聴下さい。

記

演題：骨形成因子（BMP）シグナルに依存した破骨細胞と骨芽細胞のカップリング機構の解析

講師：ミシガン大学歯学部生命材料科学科・William R. Mann 教授
三品裕司教授

日時：2024年 8月27日（火）17:00～19:00

場所：M&Dタワー 9階 大学院講義室4

要旨：骨の恒常性の維持のためには、骨を作る細胞である骨芽細胞と骨を壊す細胞である破骨細胞のそれぞれの活性が時空間的に厳密に制御される必要があり、この二種類の細胞の間には様々な形の相互作用が存在すると考えられる（カップリング）。我々は以前、骨形成因子（Bone Morphogenetic Protein, BMP）の受容体を骨芽細胞特異的にノックアウトしたマウスで、予測に反して骨量が増加することを見出した。その後の解析により、骨芽細胞での BMP シグナルが骨芽細胞自身の骨形成能に重要であるとともに、骨芽細胞による破骨細胞の分化制御に必須であることが判明した。この現象は長管骨、頭蓋骨、肋骨、脊椎骨などで確認されたが、歯槽骨では骨量が低下した。BMP 受容体を欠失した歯槽骨由来の骨芽細胞は、他の骨由来の骨芽細胞とは異なり、破骨細胞の分化を促進した。また、ノックアウトマウスの長管骨は運動刺激により骨量の増加が見られたが、歯槽骨は粉状の餌を与えたときに骨量の増加が見られた。これはそれぞれの骨での骨芽細胞の機械的刺激への応答が異なっていることを示唆する。

一方、BMP 受容体を破骨細胞特異的にノックアウトしたところ、長管骨では骨量の増加が観察された。これは BMP シグナルが破骨細胞の

分化に重要であり、骨の吸収量が低下したためと推察されたが、それに加えて骨芽細胞による造骨の促進が確認された。これは破骨細胞における BMP シグナルが、破骨細胞による骨芽細胞の分化促進に抑制的に働くことを示している。破骨細胞を培養した培養上清で骨芽細胞を処理した場合には骨形成能が上昇し、また骨芽細胞と破骨細胞を共培養した場合には骨形成能が抑制された。トランスウェルで両細胞が非接触となるように共培養した場合には造骨活性の抑制は観察されなかった。BMP 受容体をノックアウトした破骨細胞による条件培地処理では骨芽細胞の活性がさらに上昇し、共培養系では活性抑制の程度が低減した。これらの結果は、(1) 破骨細胞が分泌性の因子によってリモートに骨芽細胞の活性を増強し、(2) また直接対面することによって骨芽細胞の活性を低減させるという方向性の異なる二重の機構で造骨を制御すること、さらに(1)、(2)それぞれの仕組みに対して BMP シグナルが抑制的に働くことを示唆する。今回の発表では、破骨細胞がどのように直接的に骨芽細胞の活性を制御するのか、培養系やマウス体内でのライブイメージングの結果を紹介し、そのディープなレベルで起きている細胞同士のせめぎ合いの生理学的意義について議論したい。

連絡先：足立 礼孝 (分子発生・口腔組織学分野 内線 5579)
e-mail: n.adachi.emb@tmd.ac.jp