

骨を作る細胞は細胞外小胞を分泌し合い情報交換する

～世界初！生体イメージングが捉えた骨形成のリアルな現場～

キーワード：イメージング、骨芽細胞、細胞外小胞、細胞生物学

【研究成果のポイント】

- ◆ 独自に立ち上げた最先端の生体骨イメージング技術により、骨を作る骨芽細胞が細胞外に微粒子(小胞)を分泌することを発見した。
- ◆ これまで骨形成から骨吸収への移行メカニズムは不明であったが、骨芽細胞から分泌される細胞外小胞が骨芽細胞の分化を抑制すると同時に、破骨細胞の分化を促進することを明らかにした。
- ◆ 今後、この小胞を制御する新たな骨疾患治療薬への応用が期待される。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の上中麻希 特任研究員、菊田順一 准教授、石井優 教授(IFReC 免疫細胞生物学/大阪大学医学系研究科/生命機能研究科)らの研究グループは、**骨をつくる骨芽細胞が細胞外小胞を分泌し細胞間でやり取りすることで、相互に連携しながら骨の新陳代謝(骨代謝)を制御していることを明らかにしました。**

骨は常に新しく作り変えられ新陳代謝を行なっています。破骨細胞が古く傷んだ骨を壊し、その後骨芽細胞が骨を作ります。この骨吸収と骨形成のバランスが崩れると、骨粗しょう症など、様々な病気を引き起こします。これまで、骨吸収から骨形成へ移行する際に働く因子については数多く報告されてきましたが、骨形成から骨吸収へどのように移行するかはよくわかっていませんでした(図1)。

今回、研究グループは、これまでに独自で開発した生体イメージング技術^{*1}をさらに改良し、生体内で骨芽細胞が細胞外小胞と呼ばれる微粒子を分泌することを発見しました。さらに、小胞を取り込んだ周囲の骨芽細胞が、「骨形成を抑制する作用」と「骨吸収を担う破骨細胞の分化を誘導する作用」を持ち、骨形成から骨吸収へと骨代謝を制御していることを見出しました。また、このメカニズムとして、小胞中に含まれるマイクロRNA^{*2}のmiR-143-3pが寄与していることも明らかにしました。

今回の研究成果によって、**骨粗しょう症など骨疾患に対する新たな治療薬への応用が期待されます。**

❖ 研究の背景

骨は常に新しく作り変えられ新陳代謝を行なっています。破骨細胞による骨吸収と、骨芽細胞による骨形成が絶えず繰り返され、骨構造を緻密に維持しています。骨粗しょう症などの骨疾患では、骨吸収と骨形成のバランスが崩れるのみでなく、骨の代謝サイクルにも異常を来すことが知られています。

これまで骨代謝において、骨吸収から骨形成へ移行する際に働く因子については数多く報告されてきましたが、もうひとつのベクトルである、骨形成から骨吸収へどのように移行するかはよくわかっていませんでした。

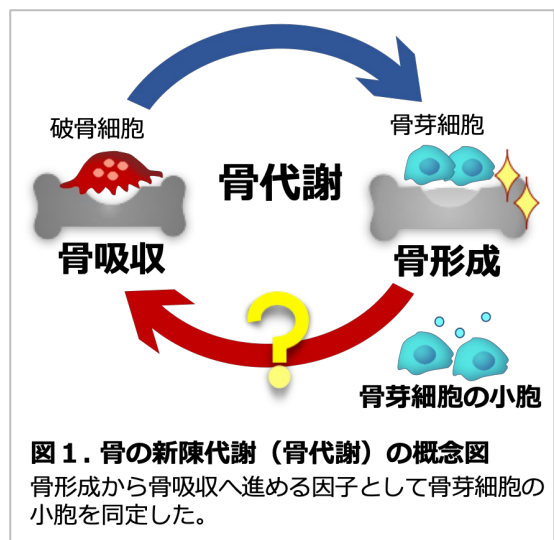
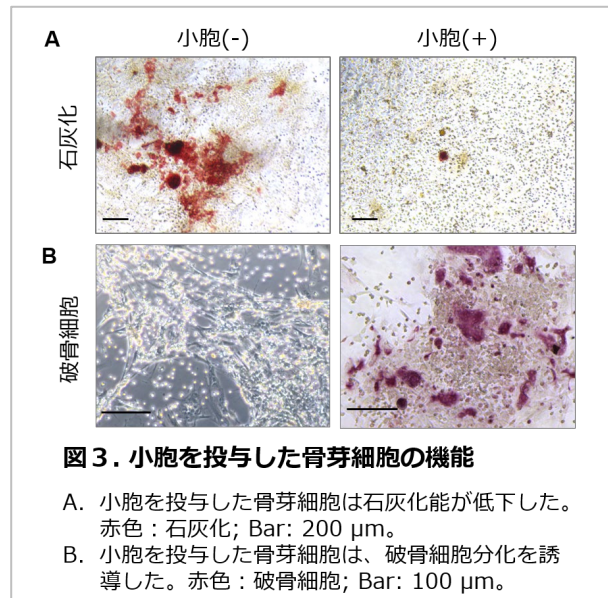
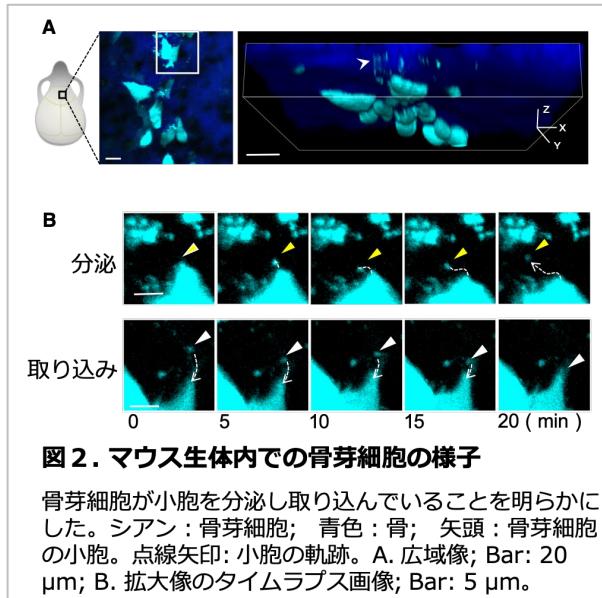


図1. 骨の新陳代謝(骨代謝)の概念図

骨形成から骨吸収へ進める因子として骨芽細胞の小胞を同定した。

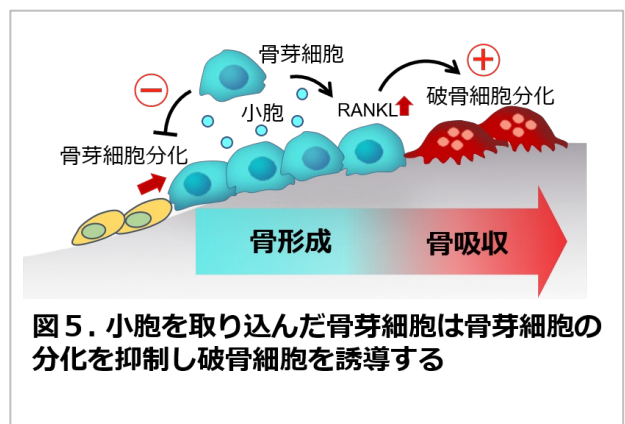
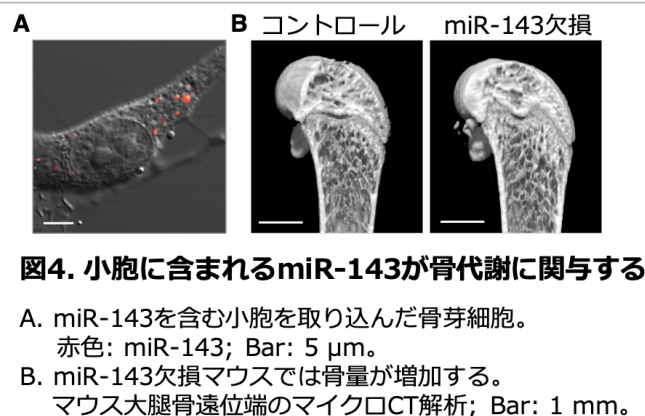
❖ 本研究の成果

今回、研究グループは、これまで独自に開発した生体イメージング技術をさらに改良し、骨組織に存在する細胞外小胞と呼ばれる小さな粒子を可視化することに成功しました。そしてマウス生体内において、骨を作る骨芽細胞が細胞外小胞を分泌することを発見しました(図2)。



分泌された細胞外小胞を回収し培養骨芽細胞に投与したところ、小胞を取り込んだ骨芽細胞は、骨をつくるために必要な石灰化機能が低下し、骨芽細胞分化に必要な RUNX2(ランクス2)^{*3} の発現量が低下しました。また、小胞を取り込んだ骨芽細胞は、骨吸収を行う破骨細胞の分化に必要な RANKL(ランクル)^{*4} を分泌し、破骨細胞分化を誘導しました。すなわち細胞外小胞を取り込んだ骨芽細胞は、新たな骨形成を抑制する作用を持つと同時に、骨吸収を行う破骨細胞分化を誘導する作用を持つことがわかりました(図3)。

さらにそのメカニズムとして、骨芽細胞が出す細胞外小胞に多く含まれるマイクロ RNA の miR-143-3p が寄与していることを RNA シーケンス^{*5}を用いた解析、ノックアウトマウス解析^{*6}を通して明らかにしました(図4)。



このことから、骨芽細胞は細胞外小胞を互いに交換し、骨形成から骨吸収へと移行する骨代謝回転に寄与していることが明らかとなりました(図5)。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

高齢者の多くが罹患する骨粗しょう症をはじめ、骨折、骨腫瘍、骨軟化症といった骨疾患は、骨吸収と骨形成の骨代謝バランスが大きく寄与しています。本研究成果により、骨吸収から骨形成のみでなく、骨形成から骨吸収へ移行を促す因子が明らかになったことにより、より生理的な骨代謝サイクルを維持し、健康な骨代謝バランスへと導く、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

❖ 用語説明

※1 生体イメージング技術

実験動物を生かしたまま顕微鏡に乗せ、臓器内部の細胞や分子の動きをリアルタイムで解析する手法。特殊な顕微鏡を使用することで、硬い石灰質に囲まれた骨の内側を生きたまま観察し、骨代謝に関わる細胞の挙動を解析することができる。

※2 マイクロ RNA

タンパク質を作りださない短鎖(20-25 塩基)の RNA。マイクロ RNA は、自身と同じ配列をもつ遺伝子のメッセンジャーRNA に結合し、そのメッセンジャーRNA を分解したり、タンパク質への翻訳を阻害したりすることでその遺伝子の発現を抑制する作用をもつ。

※3 RUNX2(ランクス 2)

Runt-related transcription factor 2。骨芽細胞分化および軟骨細胞分化に必須な転写因子であり、骨芽細胞分化を誘導することで骨形成を促進させることができる。

※4 RANKL(ランクル)

receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand。単球系細胞が破骨細胞へ分化するために必須のサイトカインの一つであり、抗 RANKL 抗体はヒトにおいて骨粗鬆症や関節リウマチの治療薬として用いられている。

※5 RNA シーケンス

細胞に含まれるメッセンジャーRNA やマイクロ RNA の配列を解読し、細胞内の発現を定量解析する手法。

※6 ノックアウトマウス解析

標的遺伝子を意図的に欠損させたノックアウトマウスを用い、その遺伝子の機能を解析する手法。

❖ 掲載情報

掲載紙: *Nature Communications* (Feb. 24, 2022 online)

タイトル: “Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption *in vivo*”

著者: Maki Uenaka¹, Erika Yamashita¹, Junichi Kikuta^{1,2,3}, Akito Morimoto¹, Tomoka Ao^{1,3}, Hiroki Mizuno^{1,2}, Masayuki Furuya¹, Tetsuo Hasegawa¹, Hiroyuki Tsukazaki¹, Takao Sudo^{1,2}, Keizo Nishikawa^{1,2}, Daisuke Okuzaki⁴, Daisuke Motooka⁴, Nobuyoshi Kosaka⁵, Fuminori Sugihara⁶, Thomas Boettger⁷, Thomas Braun⁷, Takahiro Ochiya⁵, Masaru Ishii^{1,2,3}

¹ 大阪大学 大学院医学系研究科・生命機能研究科 免疫細胞生物学

² 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

³ 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬イメージングプロジェクト

⁴ 大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター

⁵ 東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門

⁶ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 中央実験室

⁷ Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research

❖ 研究プロジェクトについて

本研究は、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(PRESTO, JPMJPR18HA)、日本学術振興会科学研究費助成事業(基盤研究 S, 19H05657)の支援を受け、実施しました。