

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：33602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18466

研究課題名(和文)血管接着性の破骨細胞による血管を介した骨リモデリング調節メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of blood vessel-mediated bone remodeling regulation mechanism by vascular adhesive osteoclasts

研究代表者

西田 大輔(Nishida, Daisuke)

松本歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：00843608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨は、リモデリング機構を介して常に新しい組織に置き換わることにより、その強度を保つ。破骨細胞を介して増加した血管系が、骨形成を誘導することにより骨のリモデリングに寄与することが報告されている。この事象は、血管接着性の破骨細胞が、血管内皮細胞に働きかけて、骨形成を誘導することを示唆する。しかし、破骨細胞による血管の誘導機構は不明である。我々は、骨リモデリングが亢進しているOPG欠損マウスを用いて解析をおこなったところ、OPG欠損マウスでは、血管が増加し、血管に近接している破骨細胞が多いことを確認した。このことから、破骨細胞による血管の増加と骨リモデリングの亢進に関連性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管接着性の破骨細胞による血管を介した骨リモデリング調節メカニズムを解明することで、破骨細胞の血管を介した骨形成作用を応用した、代謝性骨疾患の新規治療法の提案に繋がる可能性がある。また、血管による骨再生機構の解明により、全身の組織再生に関する知見も提供することが想定され、血管新生のコントロールによる組織再生療法を目指した研究への展開などの波及効果がもたらされる。

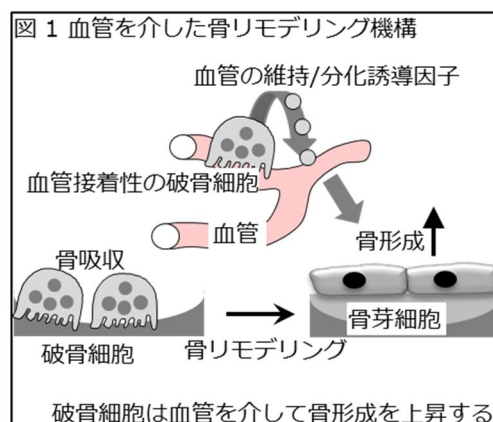
研究成果の概要(英文)：Bone maintains its strength by constantly replacing it with new tissue through a remodeling mechanism. It has been reported that the increased vasculature via bone-breaking cells contributes to bone remodeling by inducing bone formation. This event suggests that vascular adhesive osteopathic cells act on vascular endothelial cells to induce bone formation. However, the mechanism of inducing blood vessels by bone-breaking cells is unknown. We performed an analysis using OPG-deficient mice with enhanced bone remodeling, and confirmed that in OPG-deficient mice, blood vessels increased and there were many bone-breaking cells in close proximity to the blood vessels. This suggests that there is a relationship between the increase in blood vessels caused by bone-breaking cells and the enhancement of bone remodeling.

研究分野：口腔解剖学

キーワード：破骨細胞 血管

1. 研究開始当初の背景

骨は、リモデリング機構を介して常に新しい組織に置き換わることにより、その強度を保つ。すなわち、破骨細胞に吸収された骨組織は、速やかに骨芽細胞により補填される。これまで、骨のリモデリングは、破骨細胞と骨芽細胞のみが担うと考えられてきた。しかし、破骨細胞を介して増加した血管系が、骨形成を誘導することにより骨のリモデリングに寄与することが報告された(Nat Med 11:1270, 2014)。また、破骨細胞は、骨組織表面のみに局在すると考えられてきたが、血管特異的に接着する破骨細胞の存在が確認された(Nat Cell Biol 21:430, 2019)。これらの事象は、血管接着性の破骨細胞(以下、Blood vessels(BV)破骨細胞)が、血管内皮細胞に働きかけて、骨形成を誘導することを示唆している(図 1)。しかし、BV 破骨細胞による血管の誘導機構は不明である。



2. 研究の目的

骨のリモデリングにおける、BV 破骨細胞の血管を介した骨量増加作用の重要性を明らかにする。最終的に、BV 破骨細胞の血管を介した骨形成作用を応用した、代謝性骨疾患の新規治療法の提案に繋げる。

3. 研究の方法

破骨細胞の分化誘導因子である RANKL のデコイ受容体 OPG(osteoprotegerin)は、破骨細胞の分化を抑制する。したがって、OPG を欠損した遺伝子改変マウスでは、破骨細胞の分化が亢進する結果、破骨細胞の数が増えて骨粗鬆症に陥る。我々は、OPG 欠損マウスの血管内皮細胞をセルソーターで回収し、その遺伝子発現を野生型と比較した。遺伝子オントロジーエンリッチメント解析(GESA)の結果、OPG 欠損マウスでは、血管新生が亢進していることを示すデータを得た。さらに、OPG 欠損マウスでは、骨のリモデリングが亢進していることが報告されている(Endocrinology 144:5441, 2003)。以上の結果は、(1)BV 破骨細胞による、血管新生の誘導機構の存在、(2)OPG 欠損マウスにおける血管の上昇と骨リモデリングの亢進に関連性があることを示唆する。そこで本研究では、破骨細胞の数が増加する OPG 欠損マウスを活用して、BV 破骨細胞による血管調節と、骨リモデリング機構との関係性を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

(1)OPG 欠損マウスにおける血管の確認

エンドムチンと CD31 を高発現する血管内皮細胞(以下、End^{high}CD31^{high} 内皮細胞)が骨芽細胞に働きかけて骨形成を上昇する(Nature 507:323, 2014)。そこで、野生型と OPG 欠損(骨リモデリング亢進)マウスの BV 破骨細胞と End^{high}CD31^{high} 内皮細胞を、共焦点顕微鏡で確認したところ、OPG 欠損マウスでは、End^{high}CD31^{high} 内皮細胞が野生型と比較して多いことが確認された。

(2)OPG 欠損マウスにおける破骨細胞と血管の位置

OPG 欠損マウスでは、破骨細胞が増加している。OPG 欠損マウスにおける破骨細胞と血管の位置関係を共焦点顕微鏡で確認したところ、OPG 欠損マウスにおいても、野生型と同様に End^{high}CD31^{high} 内皮細胞に近接して破骨細胞が存在することが確認された。また、血管に近接する破骨細胞の数も OPG 欠損マウスでは多いことが確認された。

(3)再植時の歯髄組織を用いた、BV 破骨細胞、End^{high}CD31^{high} 内皮細胞の確認

歯の内部に存在する歯髄組織には、破骨細胞は存在せず、通常は歯の吸収は起きない。しかし、再植などの外傷により、歯髄内に破骨細胞が出現し、歯を内側から吸収する内部吸収という疾患が存在する。我々は以前、再植モデルにより、歯髄内に破骨細胞を誘導する実験系を確立した。この再植モデルにより破骨を誘導した歯髄組織を観察したところ、歯髄に出現した破骨細胞においても、破骨細胞は血管に近接して存在することが確認された。また、再植により歯髄内に骨様組織が形成されることがある。そこで、再植により歯髄内に骨様組織が形成されたサンプルを観察したところ、End^{high}CD31^{high} 内皮細胞が、通常の骨様組織が形成されていないサンプルと比べ、増加していることが確認された。

以上のことから、破骨細胞による血管の上昇と骨リモデリングの亢進に関連性があることを示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Zhao Lijuan, Ito Shinichirou, Arai Atsushi, Udagawa Nobuyuki, Horibe Kanji, Hara Miroku, Nishida Daisuke, Hosoya Akihiro, Masuko Rinya, Okabe Koji, Shin Masashi, Li Xianqi, Matsuo Koichi, Abe Shinichi, Matsunaga Satoru, Kobayashi Yasuhiro, Kagami Hideaki, Mizoguchi Toshihide	4. 巻 150
2. 論文標題 Odontoblast death drives cell-rich zone-derived dental tissue regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116010 ~ 116010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西田大輔、荒井敦、堀部寛治、中道裕子、細谷明宏、中村浩彰、小林泰浩、宇田川信之、溝口利英
2. 発表標題 RANKL/OPG比は損傷した歯髄における破歯細胞形成を調節する
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田大輔、荒井敦、堀部寛治、中道裕子、細谷明宏、中村浩彰、小林泰浩、宇田川信之、溝口利英
2. 発表標題 RANKL/OPG比は損傷した歯髄における破歯細胞形成を調節する
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------