

2019年4月3日(水)

Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging.

Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H.

Cell Metab 29(3):627-637, 2019

Sema3Aによる骨細胞の自己調節はエストロゲンの作用を制御して骨の老化を防ぐ

骨細胞の生存は骨の恒常性維持の鍵であるが、それは閉経および加齢により弊害を受ける。一方、分泌蛋白質であるセマフォリン3A(Sema3A)は骨吸収を減少させると同時に、骨形成を増やすことにより骨量を維持する。しかしながら、骨細胞を介した骨格の維持に対するSema3Aの作用機序は不明である。本論文では、エストロゲンが骨細胞によるSema3A発現を誘導し、これが骨細胞にオートクラインに作用することにより骨細胞の生存を促進することを示す。その結果、骨の恒常性が維持されることが分った。出生後のマウスにおける全身性もしくは骨芽細胞に特異的なSema3Aの欠損は、骨細胞数の低下を特徴とした重度の骨粗鬆症を呈した。以上の表現系は、Sema3Aもしくはその受容体であるニューロピリン1(Nrp1)を骨細胞で特異的に欠損したマウスでも認められた。可溶性グアニル酸シクラーゼ/cGMPシグナル伝達の活性化剤は、Sema3A作用と同様の作用を発揮し、卵巣摘出後の骨量減少を改善した。さらに我々は、ヒトの血清におけるSEMA3Aのレベルが、加齢および閉経後で減少することを示す。本研究成果は、エストロゲンの作用メカニズムの詳細を明らかにし、骨老化に対する有効な治療アプローチを提供する。