

2018 年 9 月 26 日(水)

Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss.

Xu R, Yallowitz A, Qin A, Wu Z, Shin DY, Kim JM, Debnath S, Ji G, Bostrom MP, Yang X, Zhang C, Dong H, Kermani P, Lalani S, Li N, Liu Y, Poulos MG, Wach A, Zhang Y, Inoue K, Di Lorenzo A, Zhao B, Butler JM, Shim JH, Glimcher LH, Greenblatt MB.

Nat Med 24:823-833, 2018

骨量低下を改善するために骨髄の血管内皮細胞を標的にする

最近の研究成果により、骨髄内のCD31とエンドムチン(EMCN)を高発現した血管内皮細胞(CD31^{hi}/EMCN^{hi})が、骨形成を正に調節することが明らかになった。しかしながら、CD31^{hi}/EMCN^{hi}血管内皮細胞のボリュームが、どのようにして骨形成に関与しているのかは不明である。Shn3遺伝子を骨芽細胞で特異的に欠損したマウスでは、骨形成が著しく亢進すると共にCD31^{hi}/EMCN^{hi}血管内皮細胞が増えた。トランスクリプトーム解析の結果、骨芽細胞は血管調節因子であるSLIT3を発現しており、そのレベルはSHN3により負に制御されることが分かった。Silt3遺伝子欠損マウスでは、骨髄内のCD31^{hi}/EMCN^{hi}血管内皮細胞が減少して、同時に骨量も低下した。Silt3遺伝子欠損マウスにおける骨量の低下は、骨形成の抑制に起因しており、骨量増加が認められるShn3遺伝子欠損マウスとの交配により骨量低下の表現系の一部が改善した。一方、Silt3およびShn3遺伝子欠損マウスのそれぞれにおいて、骨折の回復遅延および早期の治癒が認められた。以上より、骨折治癒過程においても骨芽細胞とCD31^{hi}/EMCN^{hi}血管内皮細胞が相互に関係することが示された。さらに、マウスにおいて、リコンビナントSLIT3の投与は骨折治癒を促進し、骨粗鬆症の改善効果を示した。したがって、SLIT3経路をターゲットとした薬剤は、血管に働きかける骨量増加療法として新規のアプローチになり得るかもしれない。