

2020 年 11 月 18 日(水)

Osteocyte necrosis triggers osteoclast-mediated bone loss through macrophage-inducible C-type lectin

Andreev D, Liu M, Weidner D, Kachler K, Faas M, Grüneboom A, Schlötzer-Schrehardt U, Muñoz LE, Steffen U, Grötsch B, Killy B, Krönke G, Luebke AM, Niemeier A, Wehrhan F, Lang R, Schett G, Bozec A.

J Clin Invest 130(9):4811, 2020

骨細胞のネクローシスは macrophage-inducible C-type lectin (Mincle)を介して破骨細胞依存的な骨欠損を誘導する

骨細胞由来の RANKL を介した破骨細胞分化・機能の促進機構がよく知られている。一方で、骨細胞の細胞死による破骨細胞制御についてはよく知られていない。骨折や骨壊死等の骨疾患では、骨細胞の細胞死が顕著に認められる。今回、細胞死によって細胞外に放出される Damage-associated molecular patterns (DAMPs)が破骨細胞上の C 型レクチン受容体である Mincle を介して認識され、破骨細胞分化の促進とともに骨量減少が誘導されることを報告する。In vivo、invitro で、DAMPs 刺激により、破骨細胞上の Mincle 発現は増強される。また、RNA-Seq 解析およびミトコンドリアの機能評価により DAMPs-Mincle 経路は破骨細胞の代謝において酸化リン酸化を促進することが明らかになった。マウスの Mincle 欠損は、骨細胞の細胞死-DAMPs 放出による破骨細胞分化・機能促進機構を抑制し、リウマチモデルや骨折モデルの病態に保護的に作用した。さらに、骨壊死患者では、Mincle 発現は骨細胞の細胞死が認められる病変部で高く認められるとともに、破骨細胞活性と正の相関を示していた。これらの知見は、骨細胞の細胞死が関与している疾患における DAMPs を標的とした破骨細胞活性や骨量減少の制御の可能性を示すものである。