

2021 年 5 月 26 日(水)

Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption

McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, Xiao Y, Zamerli J, Thatcher P, Kyaw W, Pathmanandavel K, Grootveld AK, Moran I, Butt D, Nguyen A, Corr A, Warren S, Biro M, Butterfield NC, Guilfoyle SE, Komla-Ebri D, Dack MRG, Dewhurst HF, Logan JG, Li Y, Mohanty ST, Byrne N, Terry RL, Simic MK, Chai R, Quinn JMW, Youlten SE, Pettitt JA, Abi-Hanna D, Jain R, Weninger W, Lundberg M, Sun S, Ebetino FH, Timpson P, Lee WM, Baldock PA, Rogers MJ, Brink R, Williams GR, Bassett JHD, Kemp JP, Pavlos NJ, Croucher PI, Phan TG.

Cell 184(56): 1330-1347, 2021

破骨細胞は RANKL 誘導性の骨吸収過程においてオステオモルフを介して再利用される

破骨細胞 は、単球/マクロファージ由来の前駆細胞の融合によって形成される巨大な多核の骨吸収細胞である。これまで、破骨細胞は骨吸収を終えるとアポトーシスを起こすと考えられていた。

しかし、本研究では、生体内イメージング法を用いて、sRANKL で刺激された破骨細胞が、オステオモルフと呼ばれる娘細胞に核分裂するという別の細胞運命を持っていることが明らかとなった。一方で、RANKL を 抑制 すると、この細胞のリサイクルが阻害され、オステオモルフが蓄積した。また、single-cell RNA sequencing の結果、オステオモルフは破骨細胞およびマクロファージとは遺伝子的に異なり、non-canonical な破骨細胞関連遺伝子を発現することが明らかになった。また、オステオモルフに特徴的な遺伝子を欠損したマウスでは、構造的および機能的な骨の表現型を示した。さらに、オステオモルフ遺伝子のヒトオルソログの遺伝的変異では、単一遺伝子の骨格障害を引き起こし、多遺伝子疾患の骨塩密度とも関連していた。したがって、オステオモルフを介した破骨細胞の再利用は骨吸収の調節に関与しており、骨格疾患の治療の標的となり得る可能性がある。

今後、このオステオモルフの分子メカニズムの理解がさらに深まることで、破骨細胞の分化経路、制御因子や骨恒常性メカニズムの解明の糸口となることが期待される。