

2022 年 5 月 25 日(水)

Aged skeletal stem cells generate an inflammatory degenerative niche

Ambrosi TH, Marecic O, McArdle A, Sinha R, Gulati GS, Tong X, Wang Y, Steininger HM, Hoover MY, Koepke LS, Murphy MP, Sokol J, Seo EY, Tevlin R, Lopez M, Brewer RE, Mascharak S, Lu L, Ajanaku O, Conley SD, Seita J, Morri M, Neff NF, Sahoo D, Yang F, Weissseman IL, Longaker MT, Chan CKF.

**Nature** 597(7875):256-262, 2021

### 老化した骨格幹細胞は炎症性変性ニッチを形成する

骨格の老化は骨芽細胞と破骨細胞の不均衡に関連している。著者らは、マウスの骨格幹細胞(SSC)の老化により、骨髄ニッチのシグナル伝達に変化し、骨および造血系細胞の分化が歪められ、骨の脆弱化が惹起されることを明らかにした。老化したマウス由来の SSC(老化 SSC)では、骨・軟骨形成能が低下することに加え、炎症誘発性および骨吸収促進性サイトカインを高発現していた。また、「異時性並体結合実験」により、若齢と老齢マウスの血流を共有させた結果、若齢マウス由来の血流は、老化マウスにおける SSC の骨・軟骨形成能の低下や、骨量および骨折後の治癒を改善しないことが示された。したがって、加齢にともなう骨量減少や骨折後の治癒不全は血液成分に依存しないことが考えられた。さらに、造血幹細胞(HSC)と SSC の関係性を解析した結果、老化 SSC が HSC の老化を誘導することが示唆された。次に、老化 SSC の単一細胞 RNA 解析では、骨・軟骨関連遺伝子の発現低下と、破骨細胞分化促進因子である CSF1 の発現上昇が顕著であった。そこで治療的なアプローチとして、老化 SSC における骨・軟骨形成能の促進と破骨細胞分化抑制をするために、老化マウスの骨折部位に BMP2 と CSF1 拮抗薬を作用させた。その結果、老化 SSC が再活性化し、炎症および破骨細胞形成が抑制され、加齢による骨修復遅延が改善された。この時、CSF1 拮抗薬を高用量にすると、修復骨の力学的強度が低下した。すなわち、正常なモデリングと骨再生には、CSF1 の厳密なコントロールが必要であることが示唆された。本研究では、骨格老化の原因となる複雑な多因子メカニズムを解明し、骨組織を若返らせることができる可能性を示した。今後は、骨の老化に直接寄与する SSC の局在、細胞動態やレプチン受容体を始めとした幹細胞マーカーとの関連が明らかになることが期待される。

論文紹介者: 東京歯科大学 薬理学講座 助教 伊藤慎一郎