

Osteoclast-derived IGF1 induces RANKL production in osteocytes and contributes to Pagetic lesion formation**破骨細胞由来の IGF1 は骨細胞における RANKL 産生を誘導し、骨パジェット病変の形成に寄与する**

Miyagawa K, Tenshin H, Mulcrone PL, Delgado-Calle J, Subler MA, Windle JJ, Chirgwin JM, Roodman GD, Kurihara N.

JCI Insight 159838, 2023

骨パジェット病(PD)は、骨代謝サイクルが異常亢進し、骨が肥厚し軟化する骨代謝疾患である。原因はまだ不明な点が多いが、破骨細胞(OCLs)と骨芽細胞(OB)両方の過度な活性化が原因であると知られている。PD患者は骨にOCLsとOBの過剰増殖した限局性の骨パジェット病変(PDL)を呈する。PDLでは、正常とは異なるOCLsを有する。この限局性の病変の持続は、前骨パジェット病領域における骨細胞(OCys)などのインプリンティングを示唆する。

以前の研究で、PD患者の70%に麻疹ウイルスヌクレオカプシドタンパク質(MVNP)が発現していることがわかっていたので、今回の研究でもT-MVNPマウスを使用した。だがT-MVNPマウスでも、IGF1の条件付き欠失モデルでは、PDLや異常なOCLsも、PDに特徴的な骨リモデリングも見られなかったことから、生体内におけるPD-OCLsやPDLsの増殖には、OCLsにおいてIGF1の発現が増加している必要があることが示唆された。今回の研究で、TRAP-Igf1(T-Igf1)マウスを作成したところ、16ヶ月でPDL、PD様のOCLs、骨細胞(OCys)を発現した。結果として、T-MVNPマウス及びT-Igf1マウス由来のOCysはOCL-Igf1に反応し高値のRANKLと少量のスクレロステチンを分泌した。このことから、PD-OCLsによって産生される多量のIGF1はOCLsとOCysにポジティブフィードバックをもたらし、PDLの発生を促すことが示唆された。

考察として、PD患者のPDLに隣接するOCysは、OCyの成熟が損なわれるか、PDが原因となって樹状突起が短くなる傾向にあった。

PDにおけるIGF1の高値がOCysの分化に影響している可能性が示唆された。

血清中のIGF1量にWTマウスとの差は見られなかったため、IGF1産生はOCLsに局限して上昇していることが考えられた。

RANKLの量に関しても、MVNPマウスでは上昇したがこちらも血清中では差は認められなかったため、MVNPマウスのOCysにおいて発現が上昇している可能性が示唆された。

PDL部位の25%のOCysが老化とRANKL分泌を呈したことから、老化とPDLの関係が示唆された。

以上より、今回の研究ではOCysがPDにおけるPDL形成に重要な役割を果たすことが明らかになった。