

発表テーマ: Semaphorin を介した骨芽細胞と破骨細胞のクロストークを理解する

筆頭著者: 東京歯科大学歯科矯正学講座 准教授 石井武展

責任著者: Toshihisa Kawai.

Locally Secreted Semaphorin 4D Is Engaged in Both Pathogenic Bone Resorption and Retarded Bone Regeneration in a Ligature-Induced Mouse Model of Periodontitis.

Ishii T, Ruiz-Torruella M, Yamamoto K, Yamaguchi T, Heidari A, Pierrelus R, Leon E, Shindo S, Rawas-Qalaji M, Pastore MR, Ikeda A, Nakamura S, Mawardi H, Kandalam U, Hardigan P, Witek L, Coelho PG, Kawai T.

Int J Mol Sci. 23(10), 5630,2022. DOI:10.3390/ijms23105630.

Soluble Sema4D cleaved from osteoclast precursors by TACE suppresses osteoblastogenesis

Ishii T, Ruiz-Torruella M, Kim JY, Kanzaki H, Albassam A, Wisitrasameewong W, Shindo S, Pierrelus R, Heidari A, Kandalam U, Nakamura S, Movila A, Minond D, Kawai T.

J Cell Mol Med. 27(12):1750-1756.2023. DOI:10.1111/jcmm.17416.

局所分泌型セマフォリン 4D は、結紮誘導性歯周炎モデルマウスにおける病的骨吸収と骨再生遅延の両方に関与する。

【論文概要】

Semaphorin 4D (Sema4D) が、骨芽細胞上に発現する PlexinB1 と結合することにより、IGF-1 を介した骨形成を阻害することはよく知られている。しかし、歯周炎患者の歯肉溝液中 Sema4D の上昇と、破骨細胞を介した歯槽骨吸収亢進の関連についてさらなる研究の必要性を示唆している。マウスの上顎臼歯に結紮糸を7日間取り付けると、局所的に上昇した可溶性 Sema4D (sSema4D)、TNF- α および RANKL を伴う歯槽骨吸収が誘発された。結紮糸を除去すると、その後 14 日間に自発的な骨再生が誘導され、抗 Sema4D-mAb 投与によって顕著に促進されました。抗 Sema4D-mAb は、RANKL 刺激された BMMC による In vitro の破骨細胞形成およびピット形成も抑制した。抗 Sema4D-mAb は、マウス歯周炎で誘発される骨吸収を下方調節したが、TNF- α および RANKL の局所産生や全身性の骨格骨リモデリングには影響を及ぼさなかった。RANKL 誘導性の破骨細胞形成と吸収活性も CD72 の遮断によって抑制されたが PlexinB2 では抑制されなかった。これは、破骨細胞によって放出される sSema4D が CD72 受容体を介して破骨細胞形成を促進することを示唆する。今回の我々の報告は、破骨細胞によって放出される sSema4D が、骨吸収を上方制御しながら骨形成を減少させるという二重の機能を果たす可能性があることを示した。

TACEによって破骨細胞前駆体から切断された可溶性 Sema4D は骨芽細胞形成を抑制する。

【論文概要】

破骨細胞によって産生されるセマフォリン 4D (Sema4D) は、骨芽細胞形成の抑制において重要な役割を果たしている。Sema4D は膜結合型と可溶型の両方で生成される。Sema4D、TACE、および MT1-MMP はすべて、RANKL で刺激された破骨細胞前駆体の表面に発現するが、Sema4D と TACE のみが共局在し、Sema4D と MT1-MMP は共局在しない。TACE および MT1-MMP が抑制されると、TACE は Sema4D の切断をさらに亢進することが判明した。抗 TACE-mAb は、破骨細胞前駆体からの sSema4D 放出を約 90%阻害した。破骨細胞前駆体から採取した上清 (OC-sup) は、MC3T3-E1 細胞の骨芽細胞形成を抑制したが、抗 TACE-mAb で処理した破骨細胞前駆体から採取した OC-sup は、sSema4D の減少により骨芽細胞形成活性を回復した。抗 TACE-mAb の全身投与は頭蓋骨欠損マウスモデルにおける sSema4D の生成を抑制したが、抗 TACE-mAb で処理した骨欠損へのリコンビナント sSema4D の局所注射は局所的な骨芽細胞形成を亢進させた。したがって、破骨細胞前駆体上に発現する mSema4D に対する TACE 活性を亢進させることにより活性型 sSema4D が生成され、骨芽細胞形成を抑制するという新規経路を提案した。

【コメント】

- ・以前より、我々は破骨細胞と骨芽細胞におけるクロストークについて検討しており、これらのメカニズムが解明されると骨溶解性疾患に対する骨のリモデリングを阻害せずに健康的な骨組織の再生やコントロールが可能となると考えている。
- ・今回は、Semaphorin family の中でも骨形成抑制に働く Sema4D にフォーカスを当てて骨芽細胞のどの受容体に Sema4D のシグナルが入るのか？また、破骨細胞における Sema4D の分泌機序やその切断酵素の同定についても解明した自身の2つの論文について解説した。
- ・骨芽細胞と破骨細胞のクロストークは RANK-RANKL カップリング機序のみならず、様々な分子が関与していることがわかっている。これらの分子が単独で動くことは考え難く、様々な分子の連携のもとに結果的に骨形成促進や抑制、破骨細胞の活性化または抑制がなされている。
- ・今後は、様々な骨芽細胞と破骨細胞のクロストークを統べるシグナリングメカニズムを解明し、歯周病などに代表される骨溶解性疾患のメカニズム解明や自身の専門である矯正学的歯の移動のメカニズム解明に貢献したいと考えている。

発表者： 東京歯科大学歯科矯正学講座 准教授 石井武展