

**Bone marrow endosteal stem cells dictate active osteogenesis and aggressive tumorigenesis****骨髄の骨内膜幹細胞は、活発な骨形成と積極的な腫瘍形成を行う**

Matsushita Y, Liu J, Chu AKY, Tsutsumi-Arai C, Nagata M, Arai Y, Ono W, Yamamoto K, Saunders TL, Welch JD, Ono N.

*Nat Commun* 14:2383, 2023

骨髄には、骨形成に重要な調節因子である骨格幹細胞 (SSC) のさまざまな集団が存在している。レプチン受容体 (LepR) 陽性の血管周囲間質細胞は、成熟期および老齢期の骨髄において、骨芽細胞の主要な供給源であると言われている。しかし、若齢期の骨髄における SSC の本体と、それらが骨形成をどのように調節するのかは不明であった。そこで、筆者らは、四肢骨格形成にかかわる全ての間葉系細胞を標識することができる *Prrx1-cre* マウスの若齢期と老齢期における大腿骨を用いて、Single-cell RNA-seq による両者の統合解析を行った。その結果、若齢期において、骨芽細胞と軟骨細胞の特徴を持つ骨芽細胞-軟骨細胞移行型 (osteoblast-chondrocyte transitional: OCT) 細胞集団を見出し、その中で線維芽細胞増殖因子受容体 3 (*Fgfr3*) が高発現することがわかった。次に、*Fgfr3-creER* マウスを作製し、細胞系譜解析を行った結果、*Fgfr3* 陽性 (*Fgfr3*<sup>+</sup>) 細胞が骨内膜に存在しており、骨芽細胞の供給源となっていることが明らかとなった。また、培養実験の結果から、幹細胞能は若齢期では骨内膜 *Fgfr3*<sup>+</sup> 細胞が寄与していたが、成体期では *LepR-cre* で標識された間質細胞が優位に寄与していることがわかった。さらに、大腿骨円形骨欠損による治癒過程では、若齢期の骨内膜 *Fgfr3*<sup>+</sup> 細胞が再生に寄与していたが、老齢期ではその寄与は少なく、加齢に伴い骨再生能が失われることがわかった。最後に、癌抑制遺伝子である *p53* を特異的に欠損させたマウス (*Fgfr3-p53* cKO) を作製すると、骨内膜 *Fgfr3*<sup>+</sup> 細胞は、無秩序な自己複製および異常な骨形成により、進行性の骨肉腫様病変を引き起こすことが明らかとなった。以上により、骨内膜 *Fgfr3*<sup>+</sup> 細胞は、若齢期の骨髄に存在し、骨芽細胞の強力な供給源となっており、一方で骨肉腫様病変の形成にも寄与していることがわかった。

論文紹介者: 東京歯科大学 薬理学講座 助教 伊藤慎一郎