

〈2〉閉経後代謝異常がもたらす骨芽細胞の多様性分化機構

Multidifferentiation of osteoblasts in the postmenopausal metabolic dysregulation

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻発生発達成育学講座口腔生化学分野

楠山 譲二

骨芽細胞分化中期に一過性に発現するリン酸化糖タンパク質であるオステオポンチン (OPN) は、活性型 T 細胞等の免疫細胞にも発現し、サイトカイン様の働きにて炎症反応を誘導する。近年、閉経モデルマウスの骨において OPN が高発現しており、病態の進行に深く関わっていることが報告されている。我々は、石灰化誘導型の一般的な骨芽細胞分化とは異なり、OPN を多量に発現するタイプの骨芽細胞分化形式が存在することを見出した。閉経によって OPN 型骨芽細胞の分布や数が上昇するとすれば、骨芽細胞の通常の生理的応答性が攪乱されてる可能性がある。そこで、OPN 型骨芽細胞の閉経後骨代謝異常に対する関与を、様々な種類の生理的刺激に対する骨芽細胞の応答性の点から検討した。OPN を高発現した骨芽細胞は LIPUS (低出力超音波) によるメカニカルストレスへの応答が減弱しており、特に focal adhesion kinase (FAK) の活性化をブロックしていることが分かった。同様の作用は骨芽細胞にリコンビナント OPN タンパク質を施した場合も見られた。また、OPN-siRNA や OPN 中和抗体は OPN 型骨芽細胞の LIPUS 応答性を有意に上昇させた。また、OPN は骨芽細胞の FAK 活性化作用を持つ HGF、PDGF による刺激についても抑制性作用を示した。このメカニズムとして、OPN は FAK の脱リン酸化酵素である low molecular-weight protein tyrosine phosphatase (LMW-PTP) の発現を上昇させており、骨芽細胞分化による OPN の発現と LMW-PTP の発現は協調的であることが分かった。更に、細胞内の LMW-PTP の発現は、OPN 受容体の中でも CD44 に特異的に誘導されることが分かった。このように OPN 型骨芽細胞は、通常の骨芽細胞とは異なった応答性を示すことによって、骨代謝シグナルに対して影響を及ぼしている可能性がある。

参考文献

1. Joji Kusuyama, Kenjiro Bandow, Tomokazu Ohnishi, Mitsuhiro Hisadome, Kaori Shima, Ichiro Semba and Tetsuya Matsuguchi. Osteopontin inhibits osteoblast responsiveness through the downregulation of focal adhesion kinase mediated by the induction of low molecular weight-protein tyrosine phosphatase. *Molecular Biology of the Cell*, in press, 2017