

〈10〉 閉経後骨粗鬆症におけるセマフォリン 3A の役割

The role of Sema3A in postmenopausal osteoporosis

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学 林 幹人

成体における骨組織は構造的な強さやミネラル代謝の恒常性を維持するため、骨リモデリングとよばれる破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のダイナミックなバランスによって巧妙に制御されている。閉経に伴うエストロゲン欠乏による骨リモデリングの破綻によって骨粗鬆症が引き起こされるが、その具体的な分子メカニズムは様々な可能性が提唱されているものの、いまだ不明な点が多く残されている。我々は以前、神経ガイダンス因子 Semaphorin 3A (Sema3A) が骨芽細胞で強く発現し、骨の恒常性の制御に必須の役割を果たすことを証明し、さらに Sema3A が閉経後骨粗鬆症などの新たな治療標的となりうることを示した。その後、他のグループによって骨芽細胞特異的 Sema3A 欠損マウスでは、骨における Sema3A 発現量が低下しているにもかかわらず椎骨の骨量には異常がみられないことや、神経細胞由来の Sema3A が感覚神経の骨への正常な発生を制御することで間接的に骨リモデリングに関与することが示されたが、我々も、骨芽細胞由来の Sema3A の役割を調べるため、骨芽前駆細胞特異的に Cre を発現する *Osx-Cre*+マウス及び骨細胞/後期骨芽細胞特異的に Cre を発現する *Dmp1-Cre*+マウスを用いて *Sema3a* の骨芽細胞系細胞特異的欠損マウスを作製したところ、いずれのマウスにおいても長管骨において著明な骨量の低下、及び骨吸収の亢進と骨形成の低下をみとめた。また、エストロゲン欠乏状態における Sema3A 発現量を調べたところ、顕著な低下をみとめた。以上の結果から、骨芽細胞系細胞、特に骨細胞由来の Sema3A が骨・全身の恒常性に重要な役割を果たしており、それらの発現がエストロゲンによって制御されていることが示唆された。