

令和2年1月8日

報道機関 各位

新しい破骨細胞の起源を同定；胎児卵黄嚢マクロファージに由来する破骨細胞が骨の形成や修復に関与する
(富山大学附属病院整形外科 箭原 康人らの研究グループ)

この度、富山大学附属病院整形外科 箭原 康人医師らの研究グループは、米国 Duke 大学医学部整形外科との共同研究により、胎児卵黄嚢マクロファージに由来する破骨細胞が、生後の骨の形成や修復に関与することを世界で初めて発見しました。この研究成果は、2020年1月6日（日本時間）に 英国科学雑誌「Nature Cell Biology」に掲載されました。これまでの破骨細胞の発生・分化に関する定説を覆す新しい発見であり、骨の発生や修復のメカニズム解明につながる重要な知見です。

つきましては取材・報道方、宜しくお取り計らい願います。

記

1. 発表内容

別紙資料の通り

2. 解禁時間

2020年1月6日

3. 研究に関する取材・問い合わせ先

箭原 康人（ヤハラ ヤスヒト）

富山大学附属病院 整形外科

住所：富山市杉谷 2630 富山大学医学部整形外科学

連絡先 TEL：076-434-7353

E-mail：yasuhito.yahara@hotmail.co.jp

別紙資料

新しい破骨細胞の起源を同定；胎児卵黄嚢マクロファージに由来する破骨細胞が骨の形成や修復に関与する (富山大学附属病院整形外科 箭原 康人らの研究グループ)

富山大学附属病院整形外科 箭原 康人医師らの研究グループは、米国 Duke 大学医学部整形外科との共同研究により、胎児卵黄嚢マクロファージに由来する破骨細胞が、生後の骨の形成や修復に関与することを世界で初めて発見しました。この研究成果は、2020 年 1 月 6 日(日本時間)に 英国科学雑誌「Nature Cell Biology」に掲載されました。

1. 発表のポイント

- ・骨の吸収を担当する破骨細胞(注 1)は、骨髄に存在する造血幹細胞(注 2)から発生するマクロファージ/単球系の細胞から生じると考えられてきた。
- ・本研究の結果から、一部の破骨細胞は造血幹細胞ではなく、胎児の卵黄嚢(注 3)に生じたマクロファージが起源となっていることが明らかとなった。
- ・胎児卵黄嚢に由来する破骨細胞は、胎生期の骨髄腔の形成に関与していた。
- ・胎児卵黄嚢由来のマクロファージは、長期に渡って脾臓に存在していた。骨に損傷が起こると血流に乗って骨傷部へと移動し、破骨細胞に変化した。

2. 研究の背景

私たちの体を構成している骨は、形成(骨が作られる)と吸収(骨が壊される)のバランスによって維持されています。骨の形成は骨芽細胞が、骨の吸収は破骨細胞と呼ばれる細胞が主に担当しています。経年的に骨の形成と吸収のバランスがくずれ、骨の吸収が優位になると、骨の強度は低下して骨がもろくなっていきます。

これまで、骨の吸収を担当する破骨細胞は、骨髄に存在する造血幹細胞から発生するマクロファージ/単球系の細胞から生じると考えられてきました。しかし、近年、マクロファージの一部は、骨髄の造血幹細胞ではなく胎児の卵黄嚢で発生し、組織在住マクロファージとして生後の組織に存在することが報告されました。研究チームは、「胎児卵黄嚢に発生したマクロファージが破骨細胞の供給源になっているのではないか？」という仮説を立てて、破骨細胞の新しい起源を同定することを目指して研究をスタートしました。

3. 研究手法と成果

3-1) 卵黄嚢マクロファージは生後マウスの破骨細胞の起源である

研究チームはまず、遺伝子改変マウスを用いた細胞系譜実験を行いました。特殊な薬剤を投与することで、卵黄嚢に発生するマクロファージを蛍光蛋白で標識し、その子孫細胞の運命を追跡しました。一旦蛍光蛋白でマークされた細胞は、分裂を繰り返して別の細胞に変化したとしても、その蛍光蛋白の発現が引き継がれるため、生涯にわたってその細胞の運命を追跡することが可能となります。実験の結果、胎児卵黄嚢に発生したマクロファージは、生後のマウスの骨髄腔に存在し、破骨細胞へと変化していました(図1)。

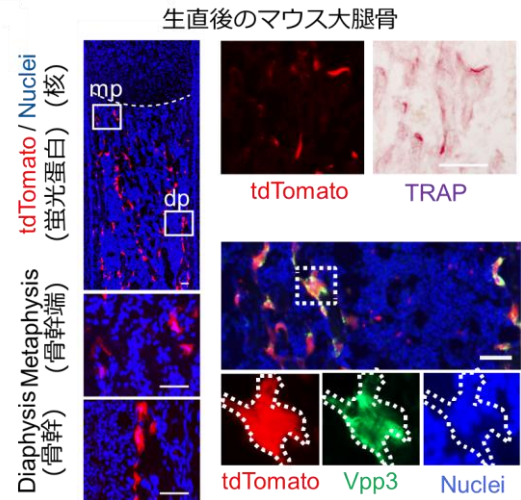


図1. 卵黄嚢マクロファージに由来する細胞(tdTomato陽性細胞)は、破骨細胞のマーカーであるTRAPやVpp3を発現していた
TRAP: Tartrate-resistant acid phosphatase
Vpp3: V-type proton pump-3

3-2) 卵黄嚢由来破骨細胞は骨傷後のリモデリングに参与する

次にマウスの大腿骨に傷をつけて、その修復過程を観察しました。骨の修復過程では、新しい骨が形成されると同時に、骨の形状を整えるために破骨細胞が活性化し骨を吸収します(骨のリモデリング)。そこで、胎児卵黄嚢に発生したマクロファージを蛍光蛋白で標識したマウスに傷をつけて、その修復過程を観察しました。卵黄嚢由来マクロファージはゆっくりと損傷部分に移動し、破骨細胞へと変化し、骨の吸収に関与していました(図2)。

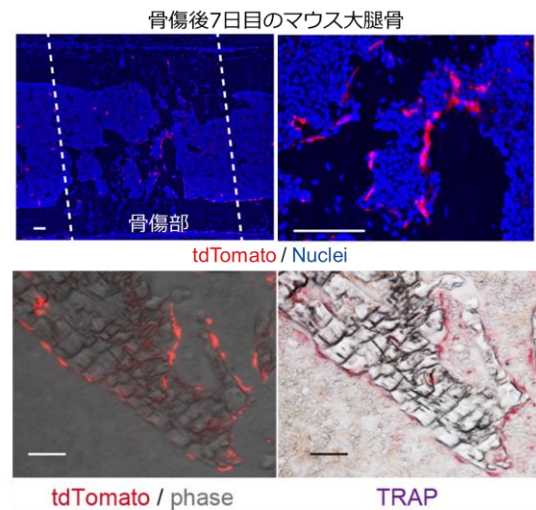


図2. 卵黄嚢由来マクロファージ(tdTomato陽性細胞)は骨傷部へと遊走し、TRAP陽性の破骨細胞へと変化した

3-3) 卵黄嚢由来マクロファージは血流を介して骨傷部に遊走し破骨細胞へと変化する

「どのようにして卵黄嚢由来マクロファージは、骨の損傷部に移動するのか？」この疑問を解決するために、パラバイオーシス(注4)という手法を用いて実験を行いました。卵黄嚢由来のマクロファージだけが赤色で標識されたマウスと、すべてのマクロファージが緑色で標識されたマウスの皮膚を縫い合わせて血流を共有させ、後者のマウスに大腿骨に傷をつけてその修復過程を観察しました。その結果、赤色で標識された卵黄嚢由来のマクロファージは、血流によって後者のマウスの骨損傷部に移動し、破骨細胞へと変化して骨の吸収に関与していました(図3)。

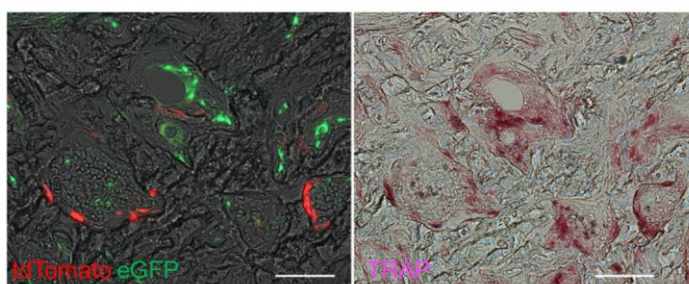
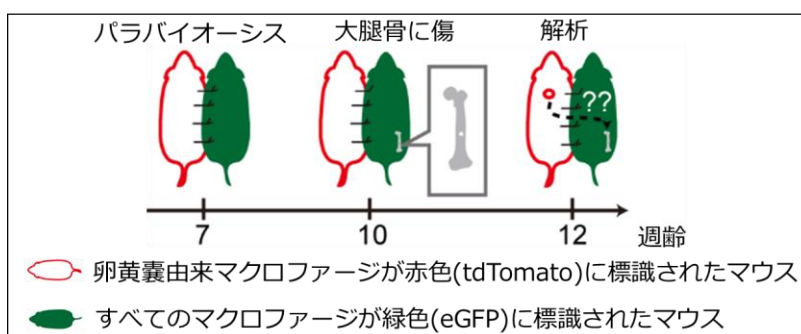


図3. 卵黄嚢由来マクロファージ(tdTomato陽性細胞)が、骨傷部に血流を介して遊走し、TRAP陽性の破骨細胞へと変化した

3-4) 脾臓は卵黄嚢由来破骨細胞の供給源の候補である

「どこから卵黄嚢由来マクロファージは骨傷部にやってくるのか？」これまでの研究から、マウスの脾臓には、①卵黄嚢由来のマクロファージが常在していること、②破骨細胞の前駆細胞が存在することが報告されていました。以上の知見を基に、研究チームはマウスの脾臓が卵黄嚢由来破骨細胞の供給源になっているのではないかという仮説をたて実験を行いました。脾臓を摘出したマウスと摘出していないマウス的大腿骨に傷をつけ、その修復過程において骨傷部へ遊走する卵黄嚢由来破骨細胞を比較しました。その結果、脾臓を摘出したマウスでは、損傷部へと遊走して骨の吸収に関与する破骨細胞の数が減少することを発見しました。以上の結果から、脾臓が卵黄嚢由来破骨細胞の供給源の候補であると考えられました。

4. 今後の展望

本研究により、破骨細胞の一部は骨髄の造血幹細胞ではなく、胎児卵黄嚢に由来するマクロファージから発生することが明らかとなりました。しかし、卵黄嚢由来と造血幹細胞由来の破骨細胞が機能的にどのような違いを持つのかは全く分かっていません。また、経年的に骨がもろくなる骨粗鬆症や、自己免疫疾患の一つである関節リウマチでは、破骨細胞の機能が活性化し骨密度の低下や骨破壊が起こります。このような疾患において、起源の異なる二つの破骨細胞がどのように機能するのかについても全く解明されていません。今後は、骨の発生、形成・吸収や修復のメカニズムの解明に向けて、さらなる卵黄嚢由来破骨細胞の機能解析が望まれます。

5. 発表論文

【論文名】

Erythromyeloid progenitors give rise to a population of osteoclasts that contribute to bone homeostasis and repair

【論文名和訳】

Erythromyeloid progenitor は、骨の恒常性維持と修復に寄与する破骨細胞の起源である

【雑誌名】

Nature Cell Biology

【著者】

Yasuhito Yahara^{1, 2}, Tomasa Barrientos¹, Yuning J. Tang^{1, 3}, Vijitha Puviindran¹, Puviindran Nadesan¹, Hongyuan Zhang^{1, 4}, Jason R. Gibson⁵, Simon G. Gregory⁵, Yarui Diao^{1, 4}, Yu Xiang⁴, Yawar J. Qadri⁶, Tomokazu Souma⁷, Mari L. Shinohara^{8, 9}, Benjamin A. Alman^{*1} (* corresponding author)

【著者の所属機関】

¹Department of Orthopaedic Surgery and Regeneration Next Initiative, Duke University, Durham, NC, USA

²Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan.

³Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Canada

⁴Department of Cell Biology and Regeneration Next Initiative, Duke University School of Medicine, Durham, USA

⁵Duke Molecular Physiology Institute, Duke University, Durham, USA

⁶Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center, Durham, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, USA

⁸Department of Immunology, Duke University School of Medicine, Durham, USA

⁹Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University School of Medicine, Durham, USA

6. 用語説明

注1) 破骨細胞

骨の形成と吸収（リモデリング）の過程において、骨を破壊（骨吸収）する機能を有する細胞。大型の細胞で、5個から20個（あるいはそれ以上）の核をもつ多核巨細胞である。

注2) 造血幹細胞

白血球（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、マクロファージ）、赤血球、血小板、肥満細胞、樹状細胞などの血球系細胞に分化可能な幹細胞。



注3) 卵黄囊

胎生期初期にみられる、卵黄を包む袋状の膜。卵黄の分解・吸収を行い、多数の血管を通じて胚に栄養を送る。

注4) パラバイオーシス

ギリシャ語のpara（隣）とbios（生命）を語源とする。2匹の生きた動物が手術的に結合され、1つの循環系を共有するようになった状態を示す。

7. 付記

本研究は、National Institute on Aging (NIA) of the National Institutes of Health (NIH) と NIH などの支援を受けて実施されたものである。

【本件に関する問い合わせ先】

箭原 康人（ヤハラ ヤスヒト）

富山大学附属病院 整形外科

住所：富山市杉谷 2630 富山大学医学部整形外科学

連絡先 TEL：076-434-7353

E-mail：yasuhito.yahara@hotmail.co.jp