

第 179 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2008 年 9 月 5 日(金) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 石井 優 氏 (国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部・研究員)

タイトル: 脂質メディエーターやケモカインによる破骨細胞前駆細胞の遊走・位置決め制御機構 ~生体多光子励起顕微鏡を用いた骨組織の *in vivo* イメージングより~

破骨細胞は単球系血液細胞から分化する多核巨細胞であり、骨を融解・吸収する特殊な能力を有する。関節リウマチや骨粗鬆症等の骨吸収性疾患では、破骨細胞機能の亢進が病態形成に重要な役割を果たしている。これまで、破骨細胞分化・成熟に関与する転写制御を始めとする数多くの分子・機構が明らかにされているが、生体内で破骨細胞の前駆細胞がいかんして骨表面にリクルートされるのか、またその遊走(ケモタキシス)がどのように制御されているかについてはこれまで明らかにされてこなかった。本研究では、最新式多光子励起レーザー顕微鏡を駆使して、生きたマウスの骨組織内での破骨細胞の *in vivo* イメージングを行うことにより、前駆細胞の遊走・接着が血中に豊富に存在する脂質メディエーターであるスフィンゴシン1リン酸(S1P)や、骨髄内に存在するケモカイン CXCL12 や CX3CL1 などによって生理的に制御されていることを明らかにした。前駆細胞は S1P の受容体である S1P1 を発現し、これにより血中へ再還流する。単球系細胞で S1P1 を欠損したノックアウトマウスでは、前駆細胞の再還流が低下し、骨吸収が亢進することが分かった。また、S1P1 アゴニストの投与により、骨粗鬆症モデルマウスでの骨塩量低下が抑制され、これが骨吸収性疾患に対する新たな治療として有望であることが示された。また一方で、前駆細胞は CXCL12 の受容体である CXCR4 や、CX3CL1 の受容体である CX3CR1 を発現しており、これが前駆細胞の骨髄腔内への移動や骨表面への定着に関与することがわかった。本研究は、破骨細胞の前駆細胞の遊走・位置の制御が、破骨細胞分化調節における新規の、かつ臨床的に重要な作用点であることを初めて示したものである。

本講演では、これら「脂質メディエーター(S1P)やケモカインによる破骨細胞前駆細胞の遊走・位置決め制御機構」についての最新の研究成果に加え、高性能の生体多光子励起レーザー顕微鏡を駆使して演者が立ち上げた、骨組織内の *in vivo* ライブイメージングの方法や今後の応用について、これまで得られた動画データを紹介しながら概説したい。

担当: 硬組織疾患制御再建学講座 小林 泰 浩