

Koide M, Kobayashi Y, Yamashita T, Uehara S, Nakamura M, B. Hiraoka Y, Ozaki Y, Iimura T, Yasuda H, Takahashi N, and Udagawa N: Bone formation is coupled to resorption via suppression of sclerostin expression by osteoclasts.

**J Bone Miner Res** doi: 10.1002/jbmr.3175 [Epub ahead of print] 2017

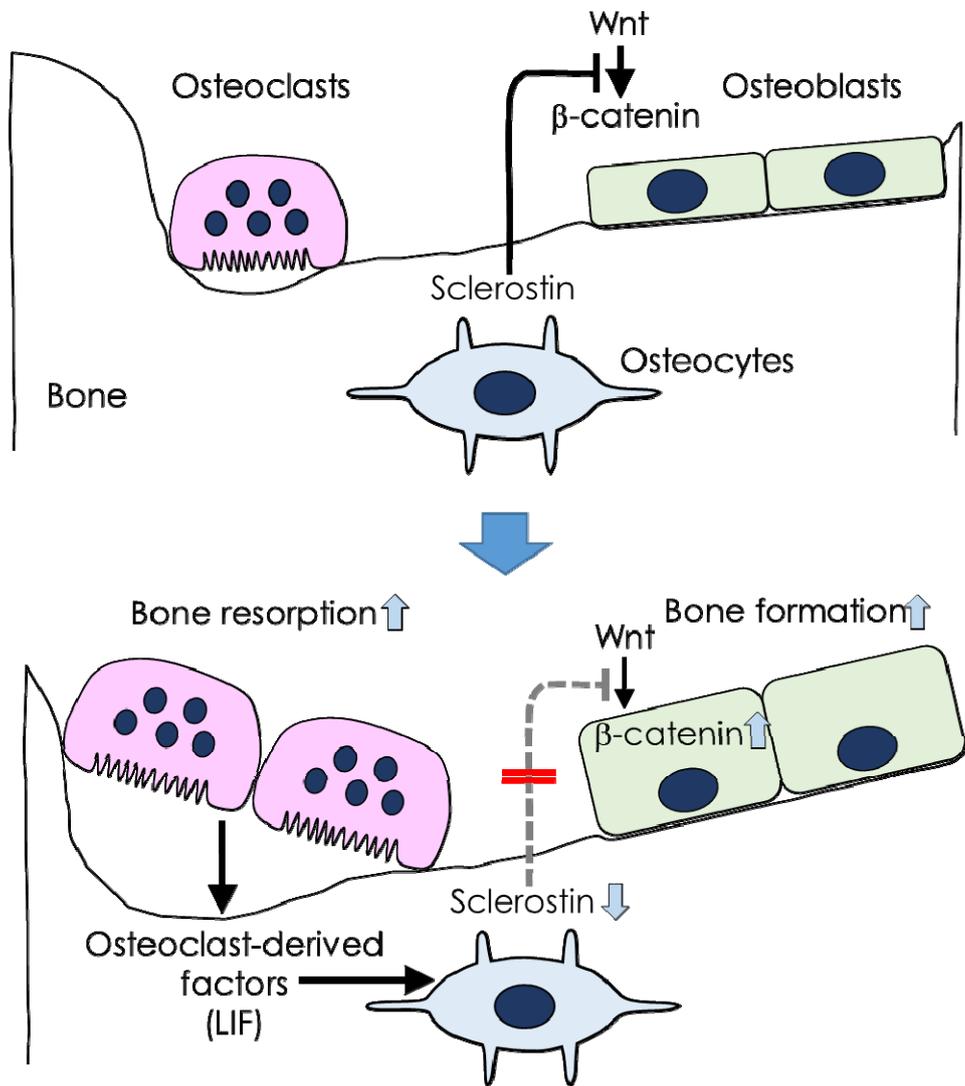
### 骨形成は破骨細胞による sclerostin 発現の低下を介して、骨吸収と共役する

骨の恒常性は骨吸収と骨形成が共役し維持される。我々のグループは、骨吸収が亢進したオステオプロテゲリン欠損 (OPG-KO) マウスでは骨形成も亢進すること、OPG-KO マウスにおいて骨吸収を抑制すると骨形成も抑制されることを示した (2003, *Endocrinology*)。近年、骨細胞は Wnt 受容体のアンタゴニストである sclerostin を産生し、骨形成を抑制することが示されている。我々は、骨吸収の促進が骨細胞の sclerostin の発現低下を介して骨形成を促進させると仮説を立て実験を行った。更に、sclerostin の発現を低下させる破骨細胞由来の因子を検討した。

長管骨の免疫染色と定量 PCR 解析より、OPG-KO マウスでは対照マウスより sclerostin 発現が著しく低下していた。一方、OPG-KO マウスでは  $\beta$ -catenin および骨形成の指標である Osterix 発現が増加していた。以上の結果より、骨吸収の促進が骨細胞の sclerostin の発現低下による Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの増加を介して骨形成を促進させることが示唆された。

Sclerostin の発現を低下させる破骨細胞由来の因子を検討するため、抗体アレイを用いて、破骨細胞の培養上清中のサイトカイン量を測定したところ、sclerostin 発現を抑制する可能性のある因子として leukaemia inhibitory factor (LIF) を見出した。破骨細胞由来の LIF が sclerostin の発現を抑制し、骨形成を亢進させることが示唆された。

本研究は、骨吸収から骨形成の共役が骨細胞を介して調節されることを示した。破骨細胞由来の LIF が骨細胞の sclerostin 発現を抑制する候補であることを示した。今後、破骨細胞による sclerostin 発現の抑制を介する骨形成促進作用の生理的意義を明確にすることが必要である。LIF は骨吸収抑制薬による骨形成の低下を改善する治療薬として期待される。



(図の説明)

(上段)通常、骨細胞は sclerostin を分泌して、過剰な骨形成を抑制している。(下段)骨吸収が亢進した場合、破骨細胞由来の LIF が sclerostin の発現を抑制し、骨形成を亢進させる。骨吸収から骨形成の共役は、骨細胞を介して調節される。

(松本歯科大学・小出雅則)