

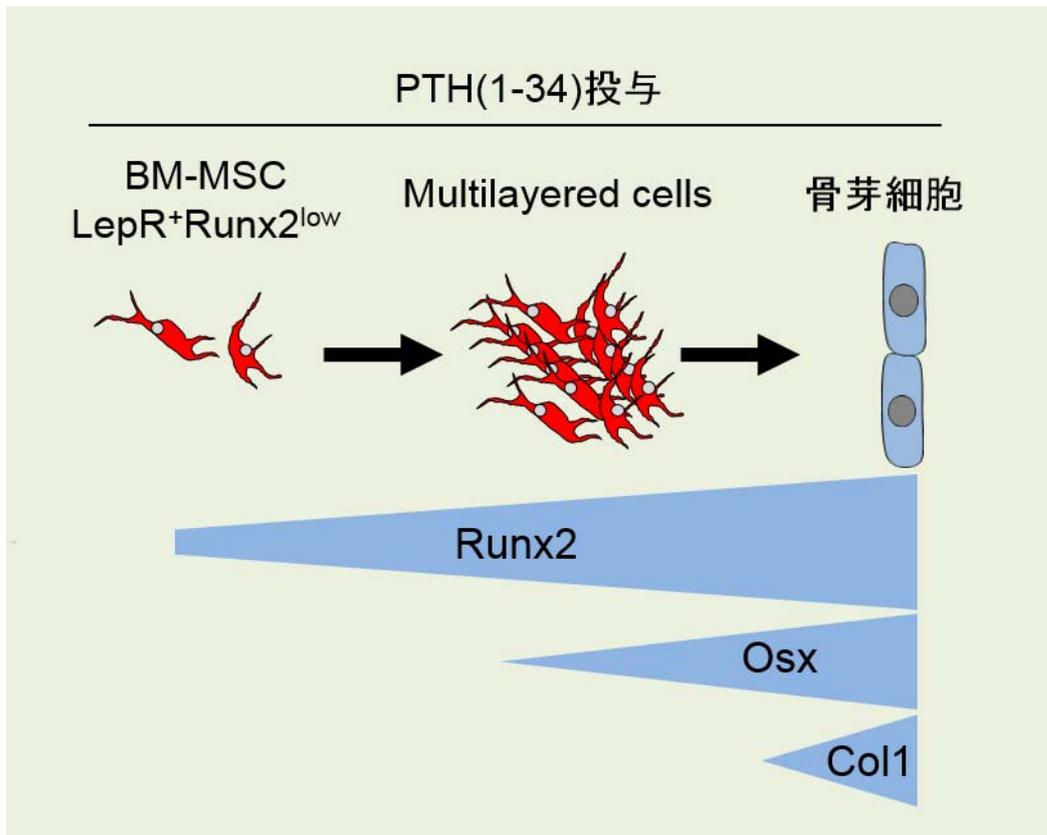
Yang M, Arai A, Udagawa N, Hiraga T, Lijuan Z, Ito S, Komori T, Moriishi T, Matsuo K, Shimoda K, Zahalka HA, Kobayashi Y, Takahashi N, and Mizoguchi T: Osteogenic Factor Runx2 Marks a Subset of Leptin Receptor-Positive Cells that Sit Atop the Bone Marrow Stromal Cell Hierarchy. **Sci Rep** 7:4928, 2017

レプチン受容体と Runx2 との共陽性細胞は骨髄間葉系細胞の分化ヒエラルキーのトップに位置する

骨髄間葉系幹細胞(BM-MSc)は自己複製能を有し、生涯にわたり骨芽細胞の供給源として機能する。以前我々は、BM-MScをレプチン受容体陽性 (LepR⁺)細胞として同定した (Dev Cell 29:340, 2014)。しかしながら、生体内における LepR⁺細胞の骨芽細胞への分化過程については未だ十分な理解が得られていない。

本論文では、転写因子 Runx2 の GFP レポーターマウスを用いて LepR⁺細胞の骨芽細胞分化過程を解析した。その結果、LepR⁺細胞の約 60%が低レベルの Runx2-GFP(Runx2^{low})を発現していることが示された。興味深いことに LepR⁺細胞画分において、Runx2^{low} の亜集団は Runx2-GFP 陰性 (Runx2⁻)の亜集団よりも高い幹細胞能を有することが CFU-F(colony-forming unit fibroblasts)およびスフェロイド(細胞塊)アッセイにより明らかになった。また、LepR⁺Runx2^{low} 細胞は *in vitro* 培養系で多分化能を示した。さらに LepR⁺Runx2^{low} 細胞は、骨形成誘導薬である副甲状腺ホルモン (PTH)(1-34)の投与にともない Runx2、Osterix(Osx)、タイプ I コラーゲン(Col1)の発現量が順次上昇し、成熟骨芽細胞に分化することが *in vivo*で示された。興味深いことに、PTH(1-34)投与後の骨組織近辺では、層状に重なり合った LepR⁺細胞(Multilayered cells)が認められた。すなわち、LepR⁺Runx2^{low} 細胞は Multilayered cells の形成を経て骨芽細胞に分化することが示唆される。

以上より、LepR⁺細胞はヘテロな集団であり、その Runx2^{low} の亜集団に BM-MSc が含まれることが示された。同時にこの結果は、骨芽細胞分化のマスター遺伝子である Runx2 が未分化状態でも低発現していることを意味する。さらに、PTH の骨アナボリック効果の一部は LepR⁺Runx2^{low} 細胞の骨芽細胞分化誘導作用を介することを示している。



本研究成果の模式図

LepR⁺Runx2^{low} 細胞は Multilayered cells の形成を経て骨芽細胞に分化することが示唆される。副甲状腺ホルモン(PTH)(1-34)の投与にともない Runx2、Osterix(Osx)、タイプIコラーゲン(Col1)の発現量が順次上昇し、成熟骨芽細胞に分化する。

(松本歯科大学大学院・楊孟雨)