

骨の機械応答と osteocyte

国立長寿医療センター：池田 恭治、辰巳 佐和子、石井 清朗、
小林利寛、竹下 淳
新潟大学超域研究機構：網塚 憲生、李 敏啓
奈良先端科学技術大学院大学：河野 憲二
長崎大学医学部・歯学部附属病院：伊東 昌子

Osteocytes in the skeletal response to weightlessness

**Kyoji Ikeda, Sawako Tatsumi, Kiyooki Ishii, Toshihiro Kobayashi,
Sunao Takeshita**

Department of Bone and Joint Disease, Research Institute,
National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG),
Obu, Aichi 474-8522, Japan
E-Mail: kikeda@nils.go.jp

Norio Amizuka, Minqi Li

Center for Transdisciplinary Research, Niigata University,
Niigata 951-8514, Japan

Kenji Kohno

Laboratory of Molecular and Cell Genetics, Division of Cell Biology,
Nara Institute of Science and Technology (NAIST),
Nara 630-0192, Japan

Masako Ito

Department of Radiology, Nagasaki University School of Medicine,
Nagasaki 852-8501, Japan

Abstract: Bone metabolism is performed by bone-degrading osteoclasts and bone-building osteoblasts on bone surface. The osteocyte is a third cell type in bone that is derived from osteoblast lineage cells and embedded in the mineralized matrix. In order to delineate the *in vivo* function of the osteocyte, we have developed a transgenic mouse model that enables targeted ablation of osteocytes following a single injection of diphtheria toxin. Under normal loading condition, ablation of osteocytes caused aberrant activation of osteoclastic bone resorption with elevated expression of RANKL. In contrast, during unloading by tail suspension, the osteocyte-depleted mice were protected from disuse-induced bone atrophy. These data suggest that osteocytes play a pivotal role in sensing and/or transducing mechanical signals to adapt the structure and function of bone according to changing mechanical environments.

Key words: bone metabolism, mechanical loading, unloading, tail suspension, transgenic mouse model

骨の代謝は骨吸収に始まり、壊された部分が骨形成によって埋められる。実行細胞は、破骨細胞（osteoclast）と骨芽細胞（osteoblast）である。こうした骨の代謝活動は、ホルモン・内分泌系、炎症・免疫系、神経系、力学的・機械的刺激によって多重の制御を受けている。

骨の構造や機能は、外力に対して適応しながら変化することが古くから知られている。地上では寝たきりなどの非荷重状態が、宇宙では微小重力環境が、骨の代謝を吸収優位・形成抑制に傾け、骨粗鬆症を惹起する。骨において、どの細胞がこうした物理的刺激を感知し、どのような生化学シグナルを経由して、最終的に実行細胞である破骨細胞と骨芽細胞の活性をコントロールしているのか、科学的

証拠が欠けていた。

我々は、骨の第三の細胞である骨細胞（osteocyte）の生体内での機能を解明する目的で、骨細胞を特異的かつ誘導的に ablate できるマウスを開発した。このモデルで骨細胞をなくすと、尾部懸垂による非荷重状態においても、骨量の急激な減少が起こらないことが判明したことから、骨の機械応答において骨細胞が司令塔の役割を果たすことが立証できた。骨細胞においてどの分子がこうした機械応答を制御しているのか、今後さらに分子遺伝学のアプローチを用いて研究を進める必要がある。また、微小重力環境下において本マウスがどのような反応を示すか興味のもたれるところである。