

最近のトピックス

破骨細胞の起源と分化誘導について

歯学部口腔解剖学第一教室

江尻 貞 一

骨吸収現象は、歯周疾患をはじめ、歯牙の萌出や矯正移動、腫瘍あるいは不良補綴物による歯槽骨の吸収など歯科の臨床できわめて日常的に観察され、これら諸疾患の診断、治療、予後を決定する重要な生物学的現象の一つとなっている。

この骨吸収現象の主役をなす破骨細胞は、多核の巨細胞で、単核の前駆細胞が癒合して形成されると考えられているが、その由来、分化についてはまだ結論が得られていない。

歴史的には、骨芽細胞、骨細胞、軟骨細胞、骨原性細胞などが、破骨細胞の由来と考えられたが、近年では、兄の骨髄を移植された妹の破骨細胞の核にY染色体が検出された事実¹⁾などから、破骨細胞は造血幹細胞由来の単核細胞が血行を介して骨組織に運ばれ、そこで癒合し形成されると考えられるようになった。さらに、この単核前駆細胞を血液単球や大食細胞と考える研究者も多い。その根拠としては、単球や大食細胞などの単核食細胞は運動性や発達した細胞内消化機構など形態的機能的に破骨細胞に類似した特徴を有すること、とくに *in vivo*, *in vitro* で骨小片を消化吸収し、互いに癒合して多核細胞を形成する事実などが挙げられている。しかしながら、破骨細胞には単核食細胞の特徴である FC receptor, C₃ receptor, 非特異的 esterase 活性、及び内因性 peroxidase 活性などが検出されず²⁾、また、血液単球や大食細胞を骨基質と共に培養しても破骨細胞は出現しないことなどから、これら血液単球や大食細胞が癒合して直接的に破骨細胞を形成するという考えには疑問が持たれている。

一方、骨髄の単核細胞を破骨細胞の欠如した生きている骨組織とともに培養すると、破骨細胞が出現することが知られており、さらに、骨髄の単核細胞でも未分化な分裂能を有する細胞が生きている骨組織とともに培養された場合にのみ破骨細胞が出現し、放射線により分裂能を有する細胞を除去した骨髄細胞や分化した血液単球、浸出性大食細胞、在来性大食細胞を骨組織とともに培養しても破骨細胞は出現しない事実が報告されている³⁾。また、骨化開始以前の鶏胚血流中に破骨細胞の前駆細胞が存在していることや、破骨細胞が出現する時期よりかなり以前のラット胎児頭頂骨あるいはマウス胎児の中足骨骨原基に破骨細胞の前駆細胞が存在していること²⁾などから、これらの細胞は造血幹細胞に近い未分化な段階

で、骨化開始以前の間葉組織あるいは骨化が始まっている骨組織に血流を介して運ばれ、そこで増殖分化する可能性が示唆されている。これら未分化な前駆細胞が造血系の細胞に類似の性質を有しているとする、その分化、増殖は、骨周囲の結合組織細胞により形成される微小環境によって調節されている可能性が強い。実際に、ラット胎児頭頂骨を用い前破骨細胞の分化を電顕的に検索すると、前破骨細胞周囲の骨芽細胞や、石灰化骨基質が、前破骨細胞の分化に重要な役割を果たしている可能性も示唆されている²⁾。

最近、この破骨細胞の分化誘導に関連して、興味深い実験結果が報告されている。すなわちマウスの白血病細胞である M₁ 細胞は、顆粒球あるいは単球どちらにも分化することのできる骨髄芽球に相当する未分化な分裂能を有する細胞であるが、これに 1 α , 25(OH)₂D₃ を作用させると増殖が抑制され、さらに大食細胞へと分化が促進される⁴⁾。また、培養マウス肺胞大食細胞に 1 α , 25(OH)₂D₃ を直接作用させるか、あるいはTリンパ球に 1 α , 25(OH)₂D₃ を作用させて得た調整培地を培養液として使用すると、80~90%の大食細胞が癒合して多核巨細胞を形成する⁵⁾。ビタミンD欠乏症の動物では、クル病や骨軟化症に類似した骨組織像を呈し破骨細胞数が非常に少ないが、これにビタミンD₃を投与すると破骨細胞数が急激に増加することなどから、活性型ビタミンD₃が破骨細胞の前駆細胞の分化を促進させ、多核化を導き、破骨細胞を形成させる役割を果たしている可能性が考えられる。

今後、破骨細胞の起源を明らかにする為には、未分化な前駆細胞が破骨細胞へと分化してゆく過程を制御誘導する因子を明らかにする必要がある。もしこの因子が骨周囲の結合組織によって作り出される微小環境や骨代謝調節ホルモンであるとするならば、これらを明らかにすることにより、骨吸収と骨形成が互いに影響を及ぼし合いながら動的平衡を保っている骨代謝の細胞生物学的メカニズムをより明確にできるものと考えられる。

文 献

- 1) Coccia, P. F. et al.: *New Engl. J. Med.*, **302**: 701, 1980.
- 2) Ejiri, S.: *Arch. histol. jap.*, **46**: 533, 1983.
- 3) Burger, E. H. et al.: *J. Exp. Med.*, **156**: 1604, 1982.
- 4) Abe, E. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**: 4490, 1981.
- 5) Abe, E. et al.; *J. Dent. Res.*, **63**: 562, 1984.