



Tokyo Tech

平成 29 年 10 月 30 日

報道機関各位

東京工業大学広報・社会連携本部長
岡田 清

骨の再生メカニズムを解明

—骨を作る細胞の源と前駆細胞の住処を発見—

【要点】

- モデル動物であるゼブラフィッシュで骨を作る骨芽細胞の前駆細胞を発見
- この前駆細胞は、骨が再生する時だけでなく、骨の維持にも関与
- ヒトなどの脊椎動物でも共通した骨再生・新生の仕組みがある可能性

【概要】

東京工業大学 生命理工学院の安藤和則大学院生（博士後期課程）と川上厚志准教授らの研究グループは、ゼブラフィッシュを用いて、骨の再生や維持（新生）のキーとなる骨芽細胞の前駆細胞（骨芽前駆細胞：OPC^[用語1]）を発見、その働きを解明した。

魚類やイモリなどの両生類は、驚異的な組織再生能力を持ち、骨を含む四肢やヒレを失っても、元通りの組織を再生することができる。研究グループは今回、ゼブラフィッシュのヒレを再生する組織の細胞について研究を進める過程で、骨を作る骨芽細胞が、骨組織付近のニッチ^[用語2]にいる前駆細胞から分化することを発見した。さらに研究を進めると、この前駆細胞は、発生期は体節に存在し、個体の成長とともに、骨組織付近のニッチに休眠状態で保存されることがわかった。この前駆細胞は、再生時だけでなく、普段の骨組織の恒常性維持にも働いている。

本研究から、骨芽前駆細胞が、骨の再生や維持で重要であることが明らかになった。この仕組みは、ヒトを含む他の脊椎動物にも共通する可能性がある。

研究成果は、アメリカの生物医学・生命科学誌「ディベロプメンタルセル (Developmental Cell)」のオンライン版に現地時間 2017 年 11 月 2 日に公開される。

●背景

魚類やイモリなどの両生類は、高い組織再生能力を持ち、手足などの器官を失っても、元通りに完全に再生できる。組織再生の仕組みを解明することは、長年

の生物学の課題となっている。このメカニズムを解明することで、基礎科学的な関心はもとより、医学などへ応用し、実社会に直接役立つと期待される。

組織が再生する際に細胞がどのような源から供給されているのかは、これまでほとんどわかっていなかった。しかし近年、**遺伝学的な細胞標識法**^[用語3]が開発されたことで、様々な組織の修復や再生で働く細胞の進化（分化）過程を追うことができるようになってきた。

●研究成果

研究グループは、ゼブラフィッシュのヒレの再生をモデルにして、研究を行った。今回、遺伝学的な細胞標識法で再生組織の細胞（OPC）を標識して、細胞を長期にわたって追跡した。その結果、OPCが成体の骨を再生するとともに、骨を恒常的に維持する重要な役割を果たしていることを見出した（図1）。

このOPCは、個体発生の初期には体節にあり、個体の成長とともにヒレや鱗、その他の骨組織付近のニッチに休眠状態で保存される（図2、3）。

組織に傷害を与えるとOPCはニッチから移動して、骨芽細胞を形成して骨を作り、さらにOPC自身も自己複製して、新たにニッチを形成する。この細胞を長期に渡って追跡すると、OPCは再生時だけでなく、正常な組織が骨組織を新生する恒常性維持の際にも、骨芽細胞を供給していることがわかった。

●今後の展開

本研究により、骨再生・新生のキーとなっていたOPCを見出し、魚類における、骨の維持や再生の重要な仕組みの一端を明らかにした。この仕組みは、ヒトを含む他の脊椎動物でも同様の仕組みがあると考えられることから、今後、様々な骨疾患の原因解明や再生医療の進展に寄与する可能性がある。

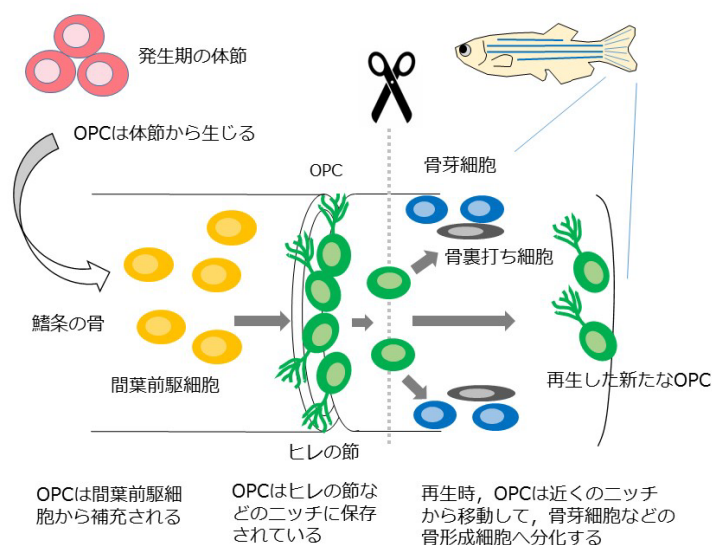


図1 ゼブラフィッシュにおける骨芽前駆細胞（OPC）の源と骨再生

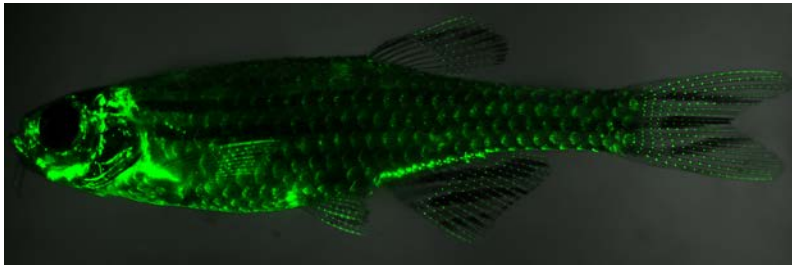


図 2 トランスジェニック・ゼブラフィッシュを用いた骨芽前駆細胞（OPC）とそのニッチの可視化

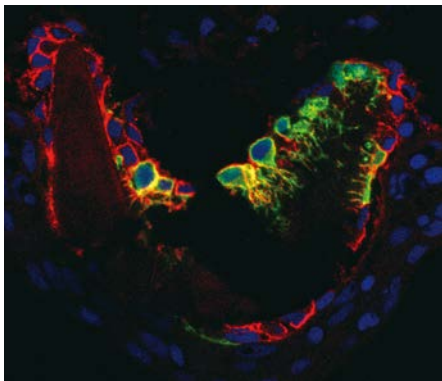


図 3 ゼブラフィッシュのヒレの節のニッチにおける骨芽前駆細胞（一部を緑で標識）。骨系列細胞のマーカ（赤）、細胞核（青）。骨芽前駆細胞は、樹状突起を持つ独特な形状と骨系列細胞のマーカを発現している

【用語説明】

- [用語 1] **骨芽前駆細胞（OPC）**：個体発生期には体節の硬節と呼ばれる部分に存在し、再生や新生が必要となると骨芽細胞に分化して脊椎や手足の骨を作る。一方で、哺乳類における研究では、成体の骨芽細胞が骨髄の前駆細胞に由来し、骨芽前駆細胞を経て、骨芽細胞へ分化するとされている。しかしながら、発生期と成体の骨芽細胞の関係、骨芽前駆細胞についてはよくわかっていない。
- [用語 2] **ニッチ**：この場合のニッチとは、幹細胞や前駆細胞がその未分化な性質を維持するために必要な住処（微小環境）。
- [用語 3] **遺伝学的な細胞標識法**：Cre 組み換え酵素による標的配列 LoxP の組み換えなど、遺伝子導入などによって特定の細胞だけを蛍光タンパク質などで永続的に標識する方法。一度標識された細胞は、細胞分裂後もずっと蛍光タンパク質を発現し続け、1 個の細胞が生涯にたどる運命を追跡できる。

【論文情報】

掲載誌： Developmental Cell

タイトル： Osteoblast production by reserved progenitor cells in zebrafish bone regeneration and maintenance

著者： Kazunori Ando, Eri Shibata, Stefan Hans, Michael Brand, Atsushi Kawakami

DOI: 10.1016/j.devcel.2017.10.015

【問い合わせ先】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 准教授

川上 厚志 (かわかみ あつし)

TEL: 045-924-5717

FAX: 045-924-5717

E-mail: atkawaka@bio.titech.ac.jp

【取材申し込み先】

東京工業大学 広報・社会連携本部 広報・地域連携部門

TEL: 03-5734-2975

FAX: 03-5734-3661

E-mail: media@jim.titech.ac.jp