

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 骨髄脂肪細胞

### 肥満や加齢による脂肪細胞の骨髄での蓄積は造血と骨再生を障害する

原題：Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration

著者：Thomas H. Ambrosi, Antonio Scialdone, Antonia Graja, Sabrina Gohlke, Anne-Marie Jank, Carla Bocian, Lena Woelk, Hua Fan, Darren W. Logan, Annette Schurmann, Luis R. Saraiva, and Tim J. Schulz

雑誌：Cell Stem Cell, 20, 1–14 (2017)

**ポイント！**：加齢や肥満などによって骨髄腔における脂肪細胞蓄積が誘導され、骨形成や造血が障害されると考えられているがその因果関係は完全には明らかにされていなかった。本研究で、著者らは骨髄における骨形成・脂肪形成に関わる、少なくとも4つの異なる細胞集団が骨の異なる部位に存在することを見出した。すなわち、CD45-CD31-Sca1+CD24+の幹細胞様の特性をもつ血管周囲のポピュレーション、CD45-CD31-Sca1-PDGFR $\alpha$ +の骨軟骨分化能をもつ前駆細胞ポピュレーション、CD45-CD31-Sca1+CD24-の脂肪分化能をもつ前駆細胞ポピュレーション、より成熟した脂肪細胞前駆細胞のCD45-CD31-Sca1-Zfp423+である。CD45-CD31-Sca1+CD24+の幹細胞様ポピュレーションはPrx1-Creを発現する間葉系細胞で、他の2つの前駆細胞ポピュレーションへの分化能を有する。さらに、加齢が骨形成性の細胞系列を障害する一方、高脂肪食を与えると脂肪細胞系列の増殖が活性化され、この効果は特に老齢動物で有意に促進されていた。加えて、これまでに骨髄脂肪細胞が造血に負の影響を及ぼすことが報告されていることから、造血系再構築に対する影響を調べたところ、脂肪形成能を有する細胞の骨内への移植後、ドナー由来造血系前駆細胞の再構築能は有意に減少した一方、多分化能を有するCD45-CD31-Sca1+CD24+のポピュレーションの移植により、ドナー由来造血系前駆細胞の再構築能が有意に上昇した。以上から、この多分化能を有するポピュレーションが脂肪形成性刺激により脂肪細胞系列に分化する能力を有し、同時に造血再生を支持する一方、脂肪形成性細胞は造血系再構築能を抑制することが確認された。最後に、著者らはRNA-seq解析により4つのポピュレーションの細胞特性を比較し、脂肪形成性細胞で最も高く発現する液性因子Dpp4に着目した。DPP4阻害剤シタグリプチン投与によって、脂肪形成性細胞移植による骨折治癒抑制効果が消失し、さらに骨形成性前駆細胞移植後の骨折治癒を促進することが明らかにされた。実際、Dpp4欠損脂肪形成性前駆細胞を移植しても、骨折治癒に対する抑制効果が観察されなかった。以上から、骨に存在する脂肪形成性細胞系列の分子的特性が明らかになり、加齢依存的な骨や造血再生の機能異常に関わることが示唆された。

## 骨細胞分化

### miR-23a クラスタは骨芽細胞でのTGF- $\beta$ シグナルを制御することで骨細胞分化を促進する

原題：MicroRNA miR-23a cluster promotes osteocyte differentiation by regulating TGF- $\beta$  signaling in osteoblasts

著者：Huan-Chang Zeng, Yangjin Bae, Brian C. Dawson, Yuqing Chen, Terry Bertin, Elda Munivez, Philippe M.

Campeau, Jianning Tao, Rui Chen and Brendan H. Lee

雑誌：Nat Commun, 8:15000 (2017)

**ポイント！**：骨芽細胞分化の転写制御に関してはよく研究されてきたが、成熟骨芽細胞から骨細胞への分化を制御する因子はほとんどわかっていない。著者らはmiRNAに着目してマウス頭蓋骨のRNA-Seq解析を行い、miR-23a クラスタが骨で高く発現することを見出した。このクラスタはmiR-23aとmiR-27a、miR-24-2で構成され、1本の前駆miRNAとして転写された後、3つの成熟miRNAに切断される。Colla1 2.3kbプロモーターによる骨芽細胞特異的なmiR-23aクラスタのTgマウスでは、骨芽細胞数の減少と骨細胞の増加を伴う低骨量を示した。一方、miR-23aやmiR-27a、miR-24-2それぞれに対するデコイを骨芽細胞特異的に強制発現させた機能喪失型のTgマウスをそれぞれ作製したところ、miR-23aとmiR-27aのデコイTgマウスにおいて骨細胞数の減少が観察された。さらに、RNA-seq解析からTGF- $\beta$ シグナル伝達に関わる分子の発現変化が明らかになった。TGF- $\beta$ 経路の負の制御因子であるPrdm16の発現はmiR-23aによって直接的に抑制され、同時にPrdm16自身はSost発現を抑制した。また、miR-23aクラスタの既知のターゲットとしてSatb2も同定されており、その影響も考えられた。実際に、抗TGF- $\beta$ 抗体投与によってmiR-23aクラスタTgマウスの表現型がレスキューされた。以上より、miR-23aクラスタはPrdm16を標的とし、それによりTGF- $\beta$ シグナル伝達経路を調節することで骨細胞分化を制御することが明らかになった。