慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells
Sub Title	DC-STAMPは破骨細胞と異物巨細胞の融合に必須である
Author	八木, 満(Yagi, Mitsuru)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells

(DC-STAMPは破骨細胞と異物巨細胞の融合に必須である)

八　木　　満

内容の要旨

破骨細胞は生体で唯一骨吸収能を持つ細胞であり、細胞融合により多核の巨細胞を形成する。しかし細胞融合の制御機構は知られていない。われわれはすでに破骨細胞とマクロファージが共通の前駆細胞から分化することを見出しており、これら発現分子の非常に似た細胞間でDNAサブトラクション法を行うことにより、破骨細胞に特異的な分子を同定した。そこで破骨細胞の融合に必須な分子を特定するために、分化に伴って強く発現が誘導され、破骨細胞に特異的に発現している新規分子DC-STAMP（Dendritic Cell Specific Transmembrane Protein）に注目した。この遺伝子の生理的機能を解明するためにDC-STAMP遺伝子欠損マウスを作成し、以下の実験を行った。

DC-STAMP欠損マウスはosteopetrosisであった。骨形成能は正常であったが、骨吸収能の低下と破骨細胞の形態異常が観察された。電子顕微鏡を用いて詳細に検討すると破骨細胞は骨吸収に必須である波状縁等を正常に持つ成熟破骨細胞であることがわかった。一方でそれぞれの破骨細胞は単核であった。そこでin vitroで培養するとDC-STAMP欠損マウスの破骨細胞はTRAPをはじめすとる既存の破骨細胞分化マーカーや機能分子は発現しており細胞増殖能も正常であったが、多核の破骨細胞を完全に欠いており、骨吸収効率が著明に低下していた。DC-STAMP欠損マウス由来のマクロファージは高密度培養やサイトカインの大量投与等を行っても多核の破骨細胞は形成されなかった。したがって、DC-STAMPは細胞の凝集能や未知の細胞融合に必須な分泌因子等に影響しているのではなく、破骨細胞同士が接触し融合する現象で直接働き、他の因子では補填できないことを見出した。以上から、DC-STAMP欠損マウスでは破骨細胞前駆細胞が融合できず、多核の破骨細胞が完全に欠除するため骨吸収能が低下し、osteopetrosisを呈することを解明した。また、DC-STAMPは破骨細胞の融合に必要であり、生理的骨量調整に必須の分子であることを明らかにした。またマクロファージは慢性炎症に反応して巨細胞を形成することが知られているが、DC-STAMP欠損マウスの皮下に異物を包埋し異物反応を惹起しても多核の異物巨細胞がまったく形成されず、またin vitroでも巨細胞が形成されず、破骨細胞と異物巨細胞等のマクロファージ系細胞の融合がDC-STAMPを介した共通の現象であることを明らかにした。

関節リウマチや癌の骨転移では、生理的に形成される破骨細胞より巨大な破骨細胞が形成され、これら巨大な破骨細胞による病的な骨吸収が病態となっていることが知られている。DC-STAMPを介した破骨細胞の融合制御機構の解明が、関節リウマチや癌の骨転移の病態解明の手がかりとなると考えられる。

論文審査の要旨

破骨細胞は生体で唯一骨吸収能を持つ細胞であり、細胞融合により多核の巨細胞を形成する。しかし細胞融合の制御機構は知られていない。そこで破骨細胞とマクロファージの間でDNAサブトラクション法を行うことにより、破骨細胞に特異的な分子であるDC-STAMP（Dendritic Cell Specific Transmembrane Protein）を同定し、遺伝子欠損マウスを作製した。DC-STAMP欠損マウスの破骨細胞は骨吸収に必須である波状縁を正常に持つ成熟破骨細胞であったがすべて単核であった。そこでin vitroで培養するとDC-STAMP欠損マウスの破骨細胞は既知の破骨細胞マーカーや機能分子は発現しており細胞増殖能も正常であったが、破骨細胞の融合が起こらないために、骨吸収効率が著明に低下していた。したがって、DC-STAMPは破骨細胞の融合に必須な受容体であり、DC-STAMP欠損マウスでは破骨細胞の融合が起こらないために骨吸収能が低下し、osteopetrosisを呈することを解明した。またマクロファージは慢性炎症に反応して巨細胞を形成することが知られているが、DC-STAMP欠損マウスの皮下に異物を包埋し異物反応を惹起しても多核の異物巨細胞が形成されず、またin vitroでも巨細胞が形成されないことから、破骨細胞と異物巨細胞等のマクロファージ系細胞の融合がDC-STAMPを解した共通の現象であることを明らかにした。

審査では　まずDC-STAMPの局在と発現時期に関する質問がなされた。 DC-STAMPは血液系細胞では破骨細胞の分化に伴い細胞融合の前段階から成熟破骨細胞まで破骨細胞に特異的に発現しており、各臓器でも発現が確認されているが、細胞レベルでは破骨細胞以外では発現は明らかでないと回答された。また、受精や肝細胞の融合等の他の生体内の細胞融合におけるDC-STAMPの役割についての質問がなされ、受精時や筋芽細胞の融合には影響しないが、肝細胞とマクロファージの融合等に関しては検討中であるとの回答がなされた。さらに癌の骨転移部や骨巨細胞腫における発現や役割についての質問がなされ、骨巨細胞腫においてDC-STAMPが強く発現しているとの報告があり、局所の破壊性骨疾患におけるDC-STAMPの役割が示唆されると回答された。続いて、細胞融合時のDC-STAMPを介したシグナルに関する質問がなされ、DC-STAMPのC'末端が重要であるが詳細は不明であるとの回答がなされた。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、DC-STAMPが破骨細胞の融合に必須であることが示された点および、DC-STAMPを介した破骨細胞の融合制御機構の解明が、将来的に関節リウマチや癌の骨転移の病態解明の手がかりとなると考えられる点で評価された。

論文審査担当者　主査　整形外科学　戸山　芳昭
　　病理学　岡田　保典　　病理学　坂元　亨宇
　　形成外科学　中島　龍夫
学力確認担当者：
　　審査委員長：岡田　保典

試問日：平成17年12月28日