

令和6年6月26日  
学校法人獨協学園  
獨協医科大学

## 骨を効率的に新陳代謝する巨大な破骨細胞を形作る制御メカニズムを解明

獨協医科大学整形外科学（主任教授 種市洋）高畑雅彦准教授らの研究チームは、シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン Siglec-15 が破骨細胞の細胞骨格再構築に重要な役割を果たすことを明らかにしました。この研究成果は、骨疾患の新たな治療法開発に向けた重要な一歩となることが期待されます。論文は「Bone Research」誌に掲載されました。

### 研究の概要

破骨細胞は骨のリモデリング（新陳代謝）を担う細胞であり、その形成と機能は複数のシグナル伝達経路によって制御されています。破骨細胞は、複数の細胞が融合して多核の巨大な細胞となることにより骨基質を効率的に吸収しますが、その過程で重要となる細胞骨格再構築を制御する機構の詳細は明らかになっていませんでした。本研究では、免疫グロブリン様受容体の一種である Siglec（シグレック）-15 がマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）の刺激を増幅し、RAP1/Rac1 経路を介して破骨細胞の細胞骨格再構築を促進することを明らかにしました。

### 研究の背景

骨の恒常性は、破骨細胞による骨の吸収と骨芽細胞による骨の形成のバランスによって維持されています。破骨細胞は古い骨基質や傷ついた骨基質を溶かす重要な役割を担っているため、それが機能しないと古い骨が蓄積し骨が脆くなる大理石病を発症します。破骨細胞は単球/マクロファージ系の前駆細胞が細胞融合を繰り返して多核の巨大な細胞になりますが、これは効率よく骨を吸収するために必要なプロセスと考えられています。しかし、この細胞融合による巨大化や骨を吸収するために形を変えるプロセス（細胞骨格再構築）を制御する機構は完全には解明されていませんでした。

破骨細胞分化と活性化に必須の免疫受容体チロシン活性化（ITAM）シグナルは、DAP12、FcR $\gamma$  という ITAM 含有細胞膜シグナルアダプター分子を介して伝達されることがわかっています。DAP12 の ITAM を賦活化するためには細胞膜上で DAP12 と会合する DAP12 関連免疫受容体群（DAR）が必要ですが、破骨細胞では TREM-2、CLEC5A、Siglec-15 など複数の DAR が同定されており、どの DAR が破骨細胞分化に重要な役割を果たしているのかは明らかになっていませんでした。そこで本研究では DAR の中で生理的な骨吸収の制御にもっとも重要な分子を同定し、その機能を明らかにすることを目的に実験を行いました。

## 研究結果

まず3種類のDAR (Trem-2、Clec5a、Siglec-15) を欠損するマウスをそれぞれ作成したところ、Siglec-15 を欠損するマウスだけが破骨細胞の機能不全による軽度の大理石病を示しました。さらにDAP12 シグナルを補完するFcR $\gamma$  によるITAM シグナルの代償の影響を除外するため、それぞれのDAR とFcR $\gamma$  の二重欠損マウスを作製したところ、Siglec-15/FcR $\gamma$  二重欠損マウスのみ重度の大理石病を示しました。この結果から、Trem-2 とClec5a の機能はFcR $\gamma$  で代償されますが、Siglec-15 だけはFcR $\gamma$  では完全には代償されない固有の重要な機能をもつと考えられました。

次に破骨細胞を培養して観察したところ、Siglec-15 を欠損すると細胞融合や細胞骨格形成が障害され、骨基質の表面でうまく広がって骨を吸収できなくなることがわかりました。さらに、生化学的解析の結果、Siglec-15 は、破骨細胞の分化を促すRANKL (ランクル) シグナル下流の転写因子に影響を与えることなく、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) によって誘導される細胞骨格再構築に関するシグナルの増幅に関与することが明らかになりました。Siglec-15/DAP12 は、M-CSF によって誘導されるc-Src/p130Cas/Crk II 経路の活性化を促進し、RAP1 を介してインテグリンシグナルを増幅させます。最終的にアクチン微小フィラメントの組織化を起こすRAC1 経路が活性化し、破骨細胞の細胞骨格の再構築が進むことを明らかにしました。

## 研究の意義

本研究では、破骨細胞が骨を効率的に吸収するために巨大化する過程においてSiglec-15 が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。この事実は、Siglec-15 が骨疾患治療における新たな治療標的となる可能性を示唆しています。特に、骨リモデリング障害によって発生する骨粗鬆症や他の代謝性骨疾患に対する新しい治療法の開発につながると期待されます。なお、本研究をまとめた論文は、Bone research (インパクトファクター: 12.7) に掲載されています。

書誌情報および本件取材についての問い合わせ先は、以下の通りです。

論文: Involvement of Siglec-15 in regulating RAP1/RAC signaling in cytoskeletal remodeling in osteoclasts mediated by macrophage colony-stimulating factor. Bone Res 12, 35 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41413-024-00340-w>.

著者: Hideyuki Kobayashi, M. Alaa Terkawi, Masahiro Ota, Tomoka Hasegawa, Tomomaya Yamamoto, Tomohiro Shimizu, Dai Sato, Ryo Fujita, Toshifumi Murakami, Norio Amizuka, Norimasa Iwasaki & Masahiko Takahata.

### 【研究チーム】

獨協医科大学整形外科学: 高畑雅彦准教授、北海道大学医学研究院整形外科: 小林英之医員、照川アラール助教、太田昌博医員、清水智弘助教、佐藤大助教、藤田諒医員、村上俊文大学院生、岩崎倫政教授、北海道大学歯学研究院硬組織発生生物学講座: 長谷川智香准教授、山本知真也氏。

本件に関するお問い合わせ先

獨協医科大学整形外科学講座 高畑 雅彦 (たかはた まさひこ)

電話 (代表) 0282-86-1111 e-mail: m-takahata@dokkyomed.ac.jp