



Title	矯正治療時における骨メカノセンサーとしての骨細胞の役割
Author(s)	中西, 徳子; Nakanishi, Atsuko; 星, 麻里絵 他
Citation	北海道歯学雑誌, 43, 5-8
Issue Date	2022-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86830
Type	journal article
File Information	43_02.pdf



最新の歯学

矯正治療時における骨メカノセンサーとしての骨細胞の役割

Role of osteocytes as the bone mechano-sensing system during orthodontic treatment

¹⁾北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 薬理学教室

²⁾北海道大学大学院歯学研究院・歯学院 歯科矯正学教室

中西(木村) 徳子^{1,2)} 星(沼端) 麻里絵^{1,2)} 佐藤 孝紀¹⁾

李 智媛¹⁾ 佐藤 嘉晃²⁾ 飯村 忠浩¹⁾

はじめに

骨への機械的負荷は、主に骨細胞によって感知される¹⁻⁴⁾。骨細胞は、骨を構成する細胞の90~95%を占める骨組織中で最も多い細胞集団であり、骨基質中で互いに細胞突起を伸ばし、ギャップ結合を介して細胞間ネットワークを構築している。骨細胞は、石灰化された骨組織中に存在するため細胞の単離が難しく、安定して表現型を発現する細胞の培養が困難であった。さらには、その表現型を確かめるための特異的分子マーカーの発見も遅れていたことなどから、研究対象としては、骨芽細胞や破骨細胞に先んじられてきた。しかしながら、近年、骨への機械的負荷の受容細胞(メカノセンサー)として、骨芽細胞や破骨細胞の機能を調節しながら骨代謝を調節していることが明らかになってきた。したがって、新たな概念として、「骨代謝調節の中心的細胞(master orchestrator)であり、骨芽細胞や破骨細胞は、骨細胞により調節を受ける効果細胞(effectors)である」といった捉え方もできるようになってきた⁴⁾。矯正治療は歯を通して骨にメカニカルストレスを加え、歯槽骨の再構築(骨リモデリング)を促し、理想の歯列および咬合を達成する治療を主とする。機械的応力を用いて歯槽骨のリモデリングを制御することで不正咬合の治療を目的とする歯科矯正学の領域では、歯槽骨の骨リモデリングと骨細胞ネットワークの特異性を理解することは極めて重要である。本項では、矯正治療時の歯槽骨リモデリングにおける骨細胞の重要性について議論したい。

1. 骨メカノセンサーとしての骨細胞の必要性

骨は、骨表面で起こる骨形成と骨吸収のバランスのとれた活動により、常に新しく生まれ変わっている。この再構築のプロセスは骨リモデリングと呼ばれ、正常な骨量、骨格、強度、ミネラルのホメオスタシスを維持するために極めて重要である⁵⁾。骨リモデリングは、骨を構成する細胞

である破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞間のコミュニケーションによって厳密に制御されている。骨細胞は骨基質中に埋没しており、樹状突起を伸ばして隣接する細胞と連絡を取っていることから、骨細胞は機械的刺激を感知して骨リモデリングを制御していると提唱されてきた¹⁻⁴⁾。Tatsumiらは、骨細胞が骨のリモデリングや力学伝達に寄与しているかどうかを、骨細胞を特異的にアブレーション(除去)できる遺伝子改変マウスを作成し、検討した⁶⁾。本研究では、ジフテリア毒素受容体媒介細胞ノックアウト(TRECK)系をベースとしたトランスジェニックマウスモデルを構築し、骨細胞を誘導的かつ特異的に破壊した。骨細胞が70~80%アブレーションされると、皮質骨内の空隙や微小骨折を伴う脆弱な骨が観察され、また、骨芽細胞の機能不全、骨髓腔における微細構造の変化と脂肪組織の増殖を伴う海綿骨の損失が見られた。これらはすべて老化骨格の特徴であった。さらに重要な知見として、これらの骨細胞欠損マウスは、脱負荷によって誘導される骨量減少(廃用性骨粗鬆症あるいは骨減少症)に抵抗性があった。これらの結果から、骨細胞が正常な骨代謝調節に必須であり、また骨メカノセンサーとしての骨細胞の役割が証明された。

また、Matsumotoらは当研究グループとの共同研究により、歯列矯正時におけるメカノセンサーとしての骨細胞の重要性を、上記のTatsumiらによって開発された骨細胞を特異的にアブレーションしたトランスジェニックマウスを用いて検討した⁷⁾。歯槽骨内の骨細胞をアブレーションすると、破骨細胞数、圧縮部位の骨吸収量がコントロールマウスに比べ有意に減少していたことがわかった。これらの結果は、歯列矯正時の破骨細胞による骨吸収に骨細胞が深く関与していることを*in vivo*で証明するものであった。

2. 骨細胞由来RANKLによる破骨細胞形成の媒介

RANKLは*Tnfsf11* 遺伝子によってコードされるタンパク質であり、*Tnfsf11* 遺伝子を欠損したマウスでは破骨細胞

胞が欠損しているため、破骨細胞の発生には RANKL が必須であることが明らかとなっている⁸⁾。これまでの研究から、歯列矯正時には歯周組織構成細胞が RANKL を発現して破骨細胞を誘導することが示唆されてきたが^{9,10)}、歯の移動における RANKL の発生源は不明な点が多かった。Shoji-Matsunaga らは、歯槽骨リモデリングの制御機構の分子基盤を解明するために、骨細胞特異的に RANKL を欠損させたマウスを用いて解析を行った¹¹⁾。実験では、骨細胞特異的に RANKL を欠損させると、コントロールと比較して歯列矯正力による圧迫側の破骨細胞数が劇的に減少し、歯列矯正の動きが低下していることが明らかになった。これらの結果から、骨細胞特異的に RANKL を欠損させたマウスでは、歯周組織の破骨細胞形成が阻害されるため、歯列矯正力による歯の移動に抵抗性があることが明らかとなった。これらの実験観察から、骨細胞が歯周組織における RANKL の主要な供給源であり、骨細胞由来の RANKL が歯列矯正時の歯槽骨のリモデリングに重要な役割を果たしていることを示した(図)。

3. 力学的負荷に対する骨細胞由来スクレロステチンの発現応答

寝たきり患者や宇宙飛行士は、骨への機械的負荷の減少により廃用性骨粗鬆症を引き起こすことがわかっている。このように、機械的負荷は、骨量を制御する重要な因子であり、骨への機械的負荷の減少は、著しい骨量減少を誘発することが知られている。骨細胞における荷重応答遺伝子として、SOST 遺伝子およびその産物であるスクレロステチンが注目されている。スクレロステチンは、LRP 5, LRP 6, frizzled receptor に結合し、Wnt/ β catenin 経路に拮抗して骨芽細胞による骨形成を負に制御する分子である¹²⁻¹⁹⁾。スクレロステチンは骨細胞に特異的に発現し、機械的負荷のない状態ではその産生が増加し、機械的負荷がかかると減少する²⁰⁻²⁴⁾。したがって、脱負荷による骨量減少は、骨細胞でのスクレロステチンの発現上昇による骨芽細胞機能すなわち骨形成の抑制として説明が可能である。

Osumi らは当研究グループとの共同研究において、廃用性骨粗鬆症のモデルラットを用いてスクレロステチンの詳細な分布を解析した。その結果、力学的負荷を受けた皮質骨では、スクレロステチンは骨細胞体内に局在しているが、負荷のかかっていない皮質骨では、スクレロステチンは骨細胞体内だけでなく、骨小腔・骨細管系にも分布することが明らかとなった²⁵⁾。骨小腔・骨細管と骨細胞・骨細胞突起の微小間隙は流動性の高い細胞外環境を構成しており、骨細胞によって産生された生体物質の流路となっている。骨へのメカニカルストレスによる骨小腔・骨細管系のわずかな変形は、これらの微小流路における物質輸送にも物理学的な影響を与えていることが予想される。

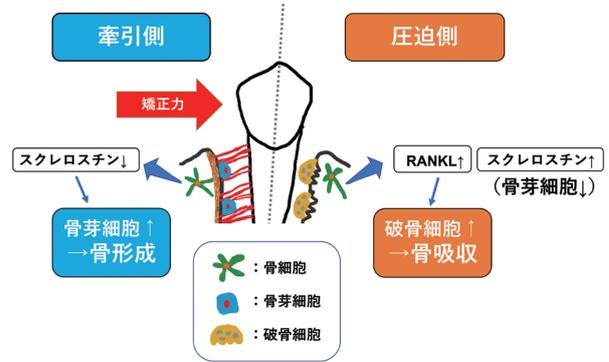


図. 矯正治療時における歯槽骨リモデリングと骨細胞におけるスクレロステチンおよび RANKL の発現

4. 歯科矯正時の歯槽骨内スクレロステチンの分布の変化

歯列矯正力による歯の移動は、空間的にバランスのとれた歯槽骨のリモデリングのプロセスを経て達成される。歯列矯正の力は、歯槽骨に圧迫力と牽引力の2種類の異なる機械的負荷力を作用させ、それぞれ骨吸収と骨形成を引き起こす。これらの異なる力に対して、骨細胞がどのように反応するのか、これまで解明されていなかった。当研究グループの Nishiyama らは、抗スクレロステチン抗体を用いた免疫蛍光法を用いて、歯槽骨の矯正力に対するスクレロステチンの空間応答を解析した²⁶⁾。その結果、牽引側におけるスクレロステチンの分布と発現は、矯正力を付与していないコントロール部位に比べて有意に低下していることが定量的に示された。さらに、圧迫側のスクレロステチンの発現シグナルのレベルはコントロール部位よりも高い傾向にあった。すなわち、歯列矯正時の初期においては、牽引側での力学的負荷による歯槽骨でのスクレロステチンの発現低下が骨形成を促進し、一方、圧迫側では一時的な脱負荷による発現上昇が骨形成を抑制し、結果的に骨吸収を優位に誘導していることが考えられた。以上のことから、歯列矯正時の歯を介した歯槽骨への荷重により、歯槽骨の骨小腔・骨細管系のスクレロステチンの空間的分布変化が誘導されることが、その後の連続的な歯槽骨のリモデリングに寄与する重要な初期変化であると考えられた(図)。

おわりに

歯槽骨は、歯の支持および咬合力の受容を行う特有の骨組織であり、筋や腱とともに運動器を構成する他の骨とは異なる点が多い。本研究グループを含むこれまでの知見により、歯科矯正時には歯を通して歯槽骨にメカニカルストレスが加わることで、骨細胞からのスクレロステチンや RANKL の分泌が調節され、骨吸収と骨形成という連続的なリモデリングプロセスが維持されていることが解明された^{11, 26, 27)}。我々薬理学教室では、歯槽骨の代謝を長管骨や頭頂骨など、全身の他の骨と比較し、その特異性、特徴を

解明することで、口腔医学への貢献を目指していきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) Plotkin LI, Bellido T: Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 12: 593-605, 2016.
- 2) Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF: The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* 34: 658-690, 2013.
- 3) Robling AG, Bonewald LF: The Osteocyte: New Insights. *Annu Rev Physiol* 82: 485-506, 2020.
- 4) Bonewald LF: The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 26: 229-238, 2011.
- 5) Baron R, Hesse E: Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 311-325, 2012.
- 6) Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, Ito M, Takeshita S, Ikeda K: Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 5: 464-475, 2007.
- 7) Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A: The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 92: 340-345, 2013.
- 8) Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM: OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397: 315-323, 1999.
- 9) Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, Sakai H: In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontal Res* 39: 42-49, 2004.
- 10) Kim T, Handa A, Iida J, Yoshida S: RANKL expression in rat periodontal ligament subjected to a continuous orthodontic force. *Arch Oral Biol* 52: 244-250, 2007.
- 11) Shoji-Matsunaga A, Ono T, Hayashi M, Takayanagi H, Moriyama K, Nakashima T: Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement via RANKL expression. *Sci Rep* 7: 8753, 2017.
- 12) Yavropoulou MP, Xygonakis C, Lolou M, Karadimou F, Yovos JG: The sclerostin story: from human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones (Athens)* 13: 323-337, 2014.
- 13) Watanabe T, Tamamura Y, Hoshino A, Makino Y, Kamioka H, Amagasa T, Yamaguchi A, Iimura T: Increasing participation of sclerostin in postnatal bone development, revealed by three-dimensional immunofluorescence morphometry. *Bone* 51: 447-458, 2012.
- 14) Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, Feng JQ, Bonewald LF, Kneissel M: Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 30: 3071-3085, 2010.
- 15) Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D: Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 280: 19883-19887, 2005.
- 16) van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, Hamersma H, Papapoulos SE, ten Dijke P, Löwik CW: Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 199: 805-814, 2004.
- 17) Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpektor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA: Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *Embo j* 22: 6267-6276, 2003.
- 18) Poole KES, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, Reeve J: Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *Faseb Journal* 19: 1842+, 2005.
- 19) Kamiya N, Ye L, Kobayashi T, Mochida Y, Yamauchi M, Kronenberg HM, Feng JQ, Mishina Y: BMP signaling negatively regulates bone mass through sclerostin by inhibiting the canonical Wnt pathway. *Development* 135: 3801-3811, 2008.
- 20) Spatz JM, Wein MN, Gooi JH, Qu Y, Garr JL, Liu S, Barry KJ, Uda Y, Lai F, Dedic C, Balcells-Camps M, Kronenberg HM, Babij P, Pajevic PD: The Wnt Inhibitor Sclerostin Is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in Vitro. *J Biol Chem* 290: 16744-16758, 2015.

- 21) Moustafa A, Sugiyama T, Prasad J, Zaman G, Gross TS, Lanyon LE, Price JS : Mechanical loading-related changes in osteocyte sclerostin expression in mice are more closely associated with the subsequent osteogenic response than the peak strains engendered. *Osteoporos Int* 23 : 1225-1234, 2012.
- 22) Suzuki N, Aoki K, Marcián P, Borák L, Wakabayashi N : A threshold of mechanical strain intensity for the direct activation of osteoblast function exists in a murine maxilla loading model. *Biomech Model Mechanobiol* 15 : 1091-1100, 2016.
- 23) Galea GL, Lanyon LE, Price JS : Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading. *Bone* 96 : 38-44, 2017.
- 24) Lv J, Sun X, Ma J, Ma X, Xing G, Wang Y, Sun L, Wang J, Li F, Li Y : Involvement of periostin-sclerostin-Wnt/ β -catenin signaling pathway in the prevention of neurectomy-induced bone loss by naringin. *Biochem Biophys Res Commun* 468 : 587-593, 2015.
- 25) Osumi R, Wang Z, Ishihara Y, Odagaki N, Iimura T, Kamioka H : Changes in the intra- and peri-cellular sclerostin distribution in lacuno-canalicular system induced by mechanical unloading. *J Bone Miner Metab* 39 : 148-159, 2021.
- 26) Nishiyama Y, Matsumoto T, Lee JW, Saitou T, Imamura T, Moriyama K, Yamaguchi A, Iimura T : Changes in the spatial distribution of sclerostin in the osteocytic lacuno-canalicular system in alveolar bone due to orthodontic forces, as detected on multimodal confocal fluorescence imaging analyses. *Arch Oral Biol* 60 : 45-54, 2015.
- 27) Odagaki N, Ishihara Y, Wang Z, Ei Hsu Hlaing E, Nakamura M, Hoshijima M, Hayano S, Kawanabe N, Kamioka H : Role of Osteocyte-PDL Crosstalk in Tooth Movement via SOST/Sclerostin. *J Dent Res* 97 : 1374-1382, 2018.