

血中を循環する骨保護因子 OPG の動脈硬化性疾患における役割の解明

塚崎雅之

東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座

【研究の背景】

Osteoprotegerin (OPG) は、破骨細胞分化誘導因子 RANKL のデコイ受容体として働くことで破骨細胞による骨吸収を抑制し、骨恒常性の維持に必須の役割を担う。OPG 欠損マウスは骨粗鬆症と血管石灰化を同時に発症することが知られるが、OPG は様々な臓器で発現し血中を循環する可溶性因子であり、血管石灰化の抑制に寄与する OPG の産生源やその動作原理は不明である¹⁾。

【目的】

OPG による血管制御機構の解明を足がかりとし、血管石灰化の新規予防・治療法開発に資する分子基盤の確立を目指す。

【方法】

申請者はまず、OPG 欠損マウスで安定して血管石灰化を観察できる条件を特定し、マイクロ CT による石灰化領域の定量的な解析系を立ち上げた。次に、申請者が独自に作成した OPG-fl_{ox} マウス²⁾を用いて様々な組織特異的な OPG 欠損マウスを樹立し、血管石灰化の発症の有無を検証した。血管周囲組織における OPG、RANKL、RANK の発現を、公共データベースに蓄積されている scRNAseq データを再解析することで検証した。

【結果】

全身性に OPG を欠損したマウスでは骨粗鬆症と血管石灰化を同時に発症した。一方で、骨芽細胞特異的な OPG 欠損マウスは顕著な骨量低下を呈するものの血管石灰化は発症せず、これまで OPG の血管石灰化抑制機序として考えられてきた Calcium Shifting Theory (骨芽細胞由来の OPG が破骨細胞形成を抑えることによって、骨ミネラルの放出を阻害し、血管石灰化を抑制している) を覆す予備的な知見を得ることができた。動脈組織における scRNA-seq 解析データを解析した結果、OPG は血管平滑筋細胞で、RANKL は T 細胞で、RANK は血管平滑筋細胞とマクロファージで発現が認められた。

【考察】

骨芽細胞でなく血管平滑筋細胞が産生する OPG が石灰化抑制に重要である可能性が考えられた。血管石灰化の新たなメカニズムとして、①定常状態では血管平滑筋細胞が OPG を産生し血管石灰化を防いでいる ②動脈硬化部位では、血管平滑筋細胞の OPG 発現が低下、RANK 発現が上昇し、浸潤した T 細胞の RANKL が血管平滑筋細胞を刺激する ③ RANKL により血管平滑筋細胞が骨芽細胞に分化転換し石灰化を引き起こすという可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本データは骨粗鬆症臨床で使用されている抗 RANKL 抗体が血管石灰化の予防にも有用である可能性を示唆しており、臨床的に意義深い知見を提供するものと考えられる。

【参考・引用文献】

1. Tsukasaki et al., *Nature Reviews Immunology* 19(10):626–642 (2019)
2. Tsukasaki et al., *Cell Reports*. 32:108124(2020)