

【目的】本研究は、微小環境変化によって、組織が形態的・機能的に異なる別の組織に転換する現象（組織転換）が生じ得るのか、また、その細胞・組織間メカニズムを明らかにすることを目的とした。本目的に対する解析部位として、血管および骨組織に注目し、1) 骨から血管への転換：環境変化（副甲状腺ホルモン投与）によって骨形成を行う骨芽細胞が血管系の細胞へと転換しうるか、2) 血管から骨への転換：骨とは離れた動脈の細胞が成熟した骨芽細胞になり骨基質形成を行うとともに骨の細胞群を誘導するなど、血管が骨組織に転換してしまう「血管骨化」が起こりえるか、また、その誘導メカニズム解明を中心に動物モデルを用いた解析を遂行した。

【方法】1. 「骨から血管系への転換」の解析：骨組織に存在する骨芽細胞が、骨組織内の血管系を構成する血管内皮細胞・周皮細胞・平滑筋細胞に転換しうるか明らかにするため、野生型マウス（C57BL/6J）、ならびに、Gli1 陽性未分化間葉系幹細胞の子孫細胞追跡が可能な Gli1-CreErt2;Rosa26-tdTomato マウスに副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）を投与し、大腿骨および脛骨における組織学的解析や遺伝子発現解析を行った。2. 「血管から骨への転換」の解析：大動脈が骨組織に転換する現象とそのメカニズムを明らかにするため、高リン・高カルシウム血症を呈する *klotho* 遺伝子変異 (*kl/kl*) マウス大動脈の組織学的解析および遺伝子発現解析を行った。

【結果】1. 「骨から血管への転換」の解析：PTH を投与したマウスの骨組織では、c-kit 陽性/ $\alpha$ SMA 陽性を示す間葉系細胞が増加しており、これらの間葉系細胞の一部は骨芽細胞のマーカーである alkaline phosphatase 陽性を示していた。一方、 $\alpha$ SMA 陽性血管平滑筋細胞の増加も認められた。Gli1-CreErt2;Rosa26-tdTomato マウスを用いた解析から、PTH 投与で Gli1 陽性間葉系細胞およびその子孫細胞が増加すること、Gli1 陽性細胞は骨芽細胞・骨細胞だけでなく血管平滑筋細胞にも分化する可能性が推測された。このことは、成熟骨組織の血管系の細胞は、一部骨芽細胞系細胞と由来を同一とする間葉系幹細胞から分化することを示唆しており、今後は、骨芽細胞から血管系の細胞へ直接転換する可能性について解析を進めてゆきたい。2. 「血管から骨への転換」の解析：*kl/kl* マウスの大動脈では、中膜に骨基質蛋白を沈着させた石灰化基質が認められた。また、*kl/kl* マウスの血管平滑筋細胞は、骨芽細胞様の細胞へと変化しており、骨基質と同様に基質小胞様構造物を介した生物学的な石灰化を生じさせていた。同部位では、骨芽細胞や骨芽細胞分化関連因子の遺伝子発現が上昇しており、石灰化基質に埋め込まれた骨細胞様細胞や破骨細胞様細胞も認められたことから、大動脈が単純に石灰化を受けるのみならず、機能的な骨組織が形成される血管骨化が生じている可能性が推測された。現在、血管平滑筋細胞から骨芽細胞様細胞への転換を誘導する候補因子をいくつか絞り込んでおり、これら誘導因子による血管-骨転換について検索を進めている。

骨組織における骨芽細胞・血管・間葉系細胞の相互作用

