

解糖系代謝の亢進はHIF1 α に起因する骨形成に必須である

Up-regulation of glycolytic metabolism is required for HIF1 α -driven bone formation

Regan JN, Lim J, Shi Y, Joeng KS, Arbeit JM, Shohet RV, and Long F

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 111 : 8673-8678, 2014

© 2014 by The National Academy of Sciences of the USA

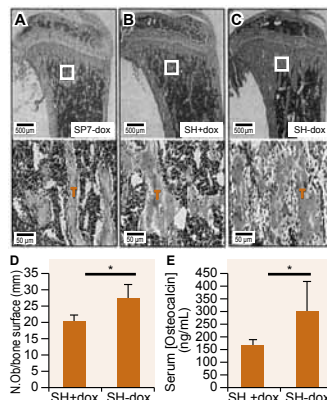
The Proceedings of the National Academy of Sciences is not responsible for the accuracy of this translation

■背景・目的

真核生物の細胞の代謝・分化・生存には酸素が必須である。低酸素状態では、細胞はエネルギー代謝をミトコンドリアでの酸化的リン酸化から解糖系代謝に移行すると同時に、転写因子であるHypoxia-Inducible Factor alpha (HIF1 α)を安定化させ、解糖系酵素、あるいは血管新生に関わる遺伝子発現を促進する。骨髄は生体内で最も低い酸素環境にあるが、低酸素が骨形成に与える影響については未だ明らかではない。本研究では、前駆骨芽細胞にHIF1 α を安定発現させることにより惹起される解糖系代謝が骨形成において果たす役割について検討した。

■方法と結果

1. 酸素分圧10mmHg未満を検出するHypoxyprobeを用いて検討した結果、6週齢野生型マウス(WT)脛骨の一次骨化中心の軟骨-骨移行部の酸素分圧が低下していることが判明した。しかし成熟骨芽細胞マーカであるオステオカルシン(OC)の発現はほとんど認められなかった。2. 骨幹部皮質骨は酸素分圧が高く、皮質骨に沿ってOC発現を認めた。3. 分化初期の骨芽細胞マーカであるSP7を発現する細胞にドキシサイクリン(dox)存在下で不活化されるトランス活性因子(特定DNA配列を認識して転写を活性化する調節タンパク質)であるtTAを持つ遺伝子改変マウス(SP7-dox)およびSP7-doxマウスにtetOff-HIF1 α を組み込んだマウス(SH)を作成した。4. dox投与によりSP7陽性細胞でのHIF1 α 発現を抑制したマウス群(SH+dox)と、dox投与せずにHIF1 α 発現を亢進させたマウス群(SH-dox)の骨を比較したところ、SH-doxマウスはSP7-doxもしくはSH+doxマウスと比較して、脛骨海綿骨の著明な増加を示した。これらの変化は一次骨化中心のみに見られ、二次骨化中心、皮質骨、頭蓋骨では認められなかった(図A~C)。5. 骨形態計測によりSH-doxマウスでは有意に骨芽細胞数が増加していた(図D)。また血中OCも上昇(図E)していた。6. HIF1 α はVascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)の発現誘導により血管新生を促進する。SHマウスのSP7陽性細胞特異的にVEGF-Aを欠失するSH Δ V-doxマウスは、SH-doxマウスと同様に有意な脛骨海面骨の増加を示したことから、VEGF-AはHIF1 α 発現増加による骨形成促進に寄与しないことが明



【図】分化初期の骨芽細胞マーカであるSP7を発現する細胞においてHIF1 α 発現が亢進しているSH-doxマウスは、コントロールマウス(SP7-dox)、あるいはdox投与によりHIF1 α が抑制されているマウス(SH+dox)と比較して、海面骨の骨量増加(A-C)および骨芽細胞数の増加(D)、血中オステオカルシン増加(E)を示した。

らかとなった。7. WTマウスと比較しSH-doxマウスは、骨での解糖系酵素(hexokinase II, pyruvate dehydrogenase kinase 1, lactate dehydrogenase A)の発現増加、ならびに血中乳酸濃度の有意な上昇を呈した。8. 解糖系の阻害剤Dichloroacetate (DCA)は、SH-doxマウスの脛骨海綿骨骨量および骨芽細胞数をWTと同レベルに低下させた。一方、WTマウスの脛骨には効果を示さなかった。

■結論

本研究によりHIF1 α は解糖系を亢進させることにより海綿骨形成を促進することが示された。またHIF1 α による解糖系活性化は骨芽細胞数を増加させ、細胞内代謝の変化が骨芽細胞分化を調節することも示された。細胞内代謝による骨芽細胞形成およびその機能の調節機構が存在するとの本研究知見は、新たな視点からの骨粗鬆症治療法開発への指針となる。

■コメント

HIF1 α が骨芽細胞による骨形成を促進することはすでに報告されている(Wang Y, et al. J Clin Invest. 117:1616-1626, 2007)。本研究では骨芽細胞のHIF1 α 発現増加が解糖系を亢進し、骨芽細胞分化を促進させ、海綿骨が増加するという新たな機序が初めて明らかにされた。しかしながら解糖系亢進による代謝産物として細胞外に放出され、血中で濃度が高まっている乳酸が海綿骨形成および骨芽細胞分化にどのように関与するかが検討されておらず今後の重要な課題であろう。

インディアナ大学医学部血液腫瘍内科学部門 永田 友貴

Keywords 骨芽細胞分化, 骨形成, glycolysis, HIF1 α , Hypoxia