

これまでの様々な研究から、骨組織における MMP 群の発現は、骨芽細胞、破骨細胞の両細胞において確認されてきた。破骨細胞における MMP が骨基質の分解に関わっていることは容易に想像出来るが、骨芽細胞における MMP については *in vitro* の実験から、破骨細胞が石灰化骨を分解する前に、石灰化骨を覆う未石灰化骨を骨芽細胞由来の MMP 群が分解する（破骨細胞は未石灰化骨を分解出来ない）という仮説が立てられているに過ぎなかった。また近年 MMP-2 の遺伝子変異がヒトの遺伝性骨溶解症を引き起こすことが示唆され、MMP-2 と骨代謝の関連性が注目されている。これらのことを考慮に入れ、MMP-2 欠損マウスの骨組織における異常の解析を行った。摘出した頭蓋骨を比較したところ、縫合線の長さや個々の骨の大きさ等に違いが見られ、全体に横幅が広いことが明白となった。また全体に骨硬化の傾向が認められたため、骨密度を計測し定量化した。老齢マウス（1 年齢前後）では MMP-2 欠損マウスで明らかに骨密度の上昇が見られたが、5 週齢のマウスでは逆に骨密度は減少していた。同時に下顎骨も測定したところ、下顎骨では週齢に関係なく MMP-2 欠損マウスで骨密度は有為に減少していた。頭蓋骨の変化はマウスの顔の外観にも影響を及ぼしており、MMP-2 欠損マウスでは短顔傾向が見られた。一方、興味深いことに、老齢マウスの全身の骨密度を計測したところ、MMP-2 欠損マウスは有為に骨密度の低下が観察された。このことは体重・体長における減少にも影響を及ぼしていると考えられる。7 週齢マウスでも同様に全身性の骨密度低下が認められた。以上の結果から、MMP-2 欠損マウスは老齢の頭蓋冠では骨密度の上昇を示すが、それ以外の骨では骨密度の減少を示すことが明らかになった。

さらに MMP-2 欠損マウスの骨組織における異常の細胞・形態レベルでどのような異常が起こっているのかを比較するために骨形態計測解析を行った。7 週齢と 55 週齢のマウスの頸骨海綿骨、大腿骨皮質骨、頭蓋冠前頭骨のそれぞれ非脱灰切片を作製し定量した。その結果、頸骨海綿骨では週齢に関係なく、骨量、骨芽細胞の石灰化能・石灰化領域、破骨細胞の吸収能等、どのパラメータにも異常は見られなかった。大腿骨骨幹部皮質骨では 55 週齢のマウスにのみ、著しい骨量の低下と、骨内膜での骨形成上昇と骨吸収上昇、骨外膜での骨形成の低下が見られた。このことは皮質骨に骨細胞周辺に存在する MMP-2 の欠損により、骨量低下が起こっていることを示唆するものと考えられる。一方、頭蓋冠前頭骨における解析では、55 週齢でのみ著しい骨量増加が見られ、骨芽細胞の石灰化能・石灰化領域ともに有為に上昇していた。さらに頭蓋冠由来の骨芽細胞を単離・培養し、その石灰化能を比較したところ、MMP-2 欠損マウス由来の骨芽細胞で、著しい石灰化の亢進が見られた。以上の成績から頭蓋冠では MMP-2 欠損により、骨芽細胞の機能亢進が生じると考えられる。

なぜ、骨の種類によって変化が逆方向になるのでしょうか？野生型マウスでは、全ての骨組織において、MMP-2は骨細胞同士および骨芽細胞との連絡を可能とする骨細管に沿って、分布する。この骨細管ネットワークは、MMP-2の欠損により著しく形成が損なわれ、特に頭蓋冠では激しく、殆ど消失した。この結果として、頭蓋冠の骨細胞（骨組織中に包埋される細胞）はアポトーシスにより減少した。一方、その他の骨組織では、骨細管ネットワークが疎になるものの、骨細胞の減少を伴わず、この違いが骨変化の方向性を決定していると考えられた。提唱されるモデルは、骨細管の内腔面積はミネラル沈着の場として重要であり、その減少が骨量減少の原因となること、その一方、骨細胞ネットワークは骨組織表面で骨形成を担う骨芽細胞に対して抑止的役割を担っており、その欠損が頭蓋冠での骨過形成の原因になるとするものである。

骨は環境に適応して持続的に骨量を調整している。この研究はその調節に骨細胞ネットワークが重要な役割を担うことを明らかにしたものである。

（共同研究グループ：理化学研究所脳科学総合研究センター(糸原重美)、東京医科歯科大学(野田政樹)、神奈川歯科大学(高垣裕子)、ハーバード大学(Stephen M. Krane))