

【目的】長管骨の成長は、軟骨細胞依存の長軸成長と骨芽細胞依存の短軸成長により達成される。長軸成長は、成長板における軟骨細胞の増殖、肥大軟骨細胞への分化とそれに続く骨への置換という一連の流れから構成される、いわゆる「軟骨内骨化」により行われる。一方で、短軸成長は骨芽細胞が石灰化を引き起こす「膜性骨化」が骨膜上で行われる。骨成長時には、軟骨内骨化による骨の伸長と、これを支えるための骨径の増加が同時に起こるので、強度が維持されると考えられる。したがって、骨成長に伴った「長軸-短軸成長のカップリング機構」が存在すると考えられるが、不明である。私たちが着目している Osteocrin (OSTN) はナトリウム利尿ペプチド (NP ファミリー: ANP, BNP, CNP) 様配列を含むが環状構造をとらないので、ANP や BNP 受容体 (GC-A, GC-B) とは結合しない。しかし、NP のクリアランス受容体 (NPR3) には結合するために OSTN は NP の分解を阻害することで、生理作用を発揮すると考えられる。内因性 OSTN の生理機能について OSTN-KO マウスを用いて解析したところ、OSTN は骨の長軸-短軸成長を促進することが明らかになった。さらに OSTN 遺伝子座に LacZ をノックインして、全身性に発現解析を行うと、OSTN は脛骨の内側面に高発現しており、伸展刺激のかかる部位と一致していることがわかった。そこで、本研究では内因性 OSTN が如何に発現制御されるかについて、荷重刺激に着目して解析する。

【方法】OSTN の発現が荷重によって制御される可能性を、マウス個体と骨膜細胞を用いた *in vitro* のアッセイにより検討した。荷重免除モデルとしては、大腿坐骨神経切除を採用した。また、機械刺激非依存的な骨量低下モデルとして卵巣摘出モデルを適用した。発現部位のモニターには OSTN の遺伝子座に LacZ をノックインしたマウスを使用して LacZ の活性染色により検討した。発現量の定量は qPCR により検討した。

【結果】脛骨にかかる荷重を免除するために、マウスの片脚に大腿・坐骨神経切除手術を施し、OSTN の発現量を qPCR によって検討した結果、OSTN の発現部位には顕著な変化を認めなかったが、OSTN の発現レベルの低下を認めた。さらに OSTN 量を qPCR により定量化した結果、OSTN の発現量は術後、4 週から対照群の約半分程度にまで有意に低下した。一方で、卵巣摘出により骨量低下を引き起こしても、OSTN の発現量は低下しないことから、OSTN の発現は骨量には依存せず、荷重刺激が必要であることが明らかになった。

OSTN の発現は機械ストレスにより制御される

