

IL-6, GM-CSF, M-CSF, SCF, vitamin D 受容体 mRNA の発現を認めた。Saka 細胞とヒト骨髄単核球の共培養により、長期ヒト骨髄培養における破骨細胞様多核細胞(MNC)の形成が促進された。これらの MNC はカルシトニン受容体 mRNA を発現し、dentine に吸収窩を形成した。他の SV40 にて形質転換したヒト骨髄間質細胞株(SVSMC, KM102)は MNC 形成を促進しなかった。Saka 細胞の培養上清あるいは filter insert を介した共培養では MNC 形成は刺激されず、IL-1 β あるいは IL-6 の中和抗体により Saka 細胞の作用はブロックされた。以上の結果は、骨髄間質細胞が直接の細胞間接触および IL-1/IL-6 の作用を介して破骨細胞の形成を刺激することを示唆する。(Endocrinology, 136: 1441-1449, 1995)

これ以上の分子的機序の解明はできなかつたため、IL-6 等の破骨細胞形成刺激因子を自ら分泌すると考えられる破骨細胞の cDNA から、新たな破骨細胞形成刺激因子の単離を試みた。

ヒト骨髄長期培養にて形成された破骨細胞様多核細胞(MNC)を抗ビトロネクチン抗体(23c6)を用いて精製し、その mRNA から哺乳類 cDNA 発現ライブラリーを作成した。そしてこのライブラリーから MNC 形成を促進する因子をスクリーニングした。単離された遺伝子の一つはシークエンス解析により、annexin II であることがわかった。Annexin II はヒト骨髄培養において 1,25(OH) $_2$ D $_3$ の有無にかかわらず MNC 形成を促進し、マウス骨髄培養においては 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 存在下で MNC 形成を促進し、骨吸収も亢進させた。胎児ラット長骨の臓器培養において、annexin II は 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 存在下で有意に骨吸収を促進した。一方、RT-PCR にて annexin II mRNA が骨巨細胞腫から精製された破骨細胞、ヒト MNC、Paget 病の骨に高レベルで発現されていた。更に、ウェスタンブロット解析にて骨巨細胞腫からの破骨細胞の培養上清に annexin II が存在し、また annexin II cDNA を導入した 293 細胞の培養上清には全 annexin II のおよそ 50%が含まれていた。以上のデータより、annexin II が破骨細胞から分泌され破骨細胞形成、骨吸収を促進する autocrine factor であることが明らかになった。(Journal of Biological Chemistry, 269:28696-28701, 1994)

Saka 細胞はヒト破骨細胞分化における間質細胞の役割を解明する上で有用と期待され、今後、RANKL/OPG の発現とその調節の検討、さらに新たな破骨細胞・間質細胞相互作用に関わる因子の検討を行いたい。

一方、annexin II の破骨細胞形成刺激機序の解明のために、その標的細胞と受容

体とをヒト骨髄系およびマウス骨髄培養系で検討し、また細胞膜上に発現あるいは分泌される annexin II の機能について、乳癌細胞の接着・転移・破骨細胞刺激との関係を中心に更に検討していきたい。