

Primary cilia : 力を感知する骨細胞のアンテナ

1. はじめに

細胞はどのように力学的な刺激を感知しているのか。そのメカニズムについては、長年、特に力学的環境との関係が深い骨の細胞において多くの研究がなされ、いくつかの機構が提案されている。しかしながら、現象全体を説明できる完全なメカニズムの解明には至っていない。近年、骨細胞 (Osteocyte) のメカノセンサの候補として細胞膜上に突き出たアンテナ状の小器官、Primary cilia (一次線毛) が注目されている。本稿ではこれまで他の細胞で報告された Primary cilia についての知見を紹介しながら、骨細胞におけるメカノセンサとしての Primary cilia の可能性を探る。

2. Primary cilia と力学刺激感知

Primary cilia は、細胞膜上に生えた「アンテナ」もしくは「ひげ」のような小器官で、本体内部は二対の微小管が円周上に9組配置された構造をしている。Primary cilia が最初に報告されたのは100年以上も前で、それ以降様々な細胞でその存在が確認されている。Primary cilia は体の左右軸の決定や骨格形成に深く関与していることが知られているが、その役割は未解明な部分が多い。

メカノセンサとしての Primary cilia についてはこれまで主に腎臓や肝臓の細胞で研究が行われてきた。培養された腎臓の尿細管上皮細胞を使った実験では、Primary cilia が液体流動により曲げられ⁽¹⁾、それに伴い細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することが知られている⁽²⁾ (図1)。 Ca^{2+} は代表的な細胞内伝達物質の一つであり、この情報に基づき必要な細胞反応が開始される。このように腎細胞の Primary cilia は原尿のフローセンサとして機能していると考えられている。

一方、骨細胞の Primary cilia は1972年に初めて Tonna ら⁽³⁾によってその詳細が紹介されて以来、長らく研究が行われなかった。そして Primary cilia が骨細胞のメカノセンサとして注目され始めたのは2003年以降であり⁽⁴⁾、さらに、骨細胞の Primary cilia が腎細胞のそれと同様に力学刺激 (流

動負荷) の感知能を有することを示す実験的証拠⁽⁵⁾ が得られたのは2007年と比較的最近である。

3. 骨細胞の力学刺激感知機構

骨はその形状や密度を変化させることで巧みに力学的環境の変化に適応する。この骨の適応的リモデリングは、三種類の骨の細胞、すなわち骨を作る骨芽細胞、骨を壊す破骨細胞、そして骨細胞の連携により実現される。骨細胞は、骨液で満たされた骨基質内の細い管 (骨小腔や骨細管) の中に無数に存在し、互いに結合してネットワークを形成している。そして骨細胞は、骨が力学負荷を受けた際に生じる細管内の骨液の流れを力学刺激として感知していると考えられている。これまで骨細胞におけるメカノセンサとして、細胞膜にある Ca^{2+} を選択的に透過させるイオンチャネルやコラーゲンなどの細胞外基質と結合するインテグリンなどの接着タンパクがその候補として研究されてきた。このような従来考えられてきた骨細胞のメカノセンサに比べ、Primary cilia は、アンテナのような細長い形状がカンチレバーのように作用し、より感度よく細胞外の微弱な流動を感知できる構造であるように見える。実際、大きな流体ずり応力が作用する血管内皮細胞では流動負荷により Primary cilia が分解してしまうことが報告⁽⁶⁾ されていることから Primary cilia は微弱な流動を感知することに適合した小器官と考えられる。

4. 残されたいくつかの疑問

培養された骨細胞で見られる Primary cilia の長さは2~9 μ m である⁽⁵⁾。一方、生体骨内における骨小腔・細管の壁と骨細胞表面間の距離はせいぜい1 μ m 程度であり、Primary cilia が収まるスペースが見出せない。生体骨内の骨細胞の Primary cilia を直接観察することは容易ではなく未だ観察例は報告されていないものの、生体内の Primary cilia はもっと短い可能性も考えられる。

骨細胞の Primary cilia が、他のメカノセンサである Ca^{2+} チャネルや接着タンパク、または細胞骨格とどのように機能的に結合・連携しているかについても不明である。この点について

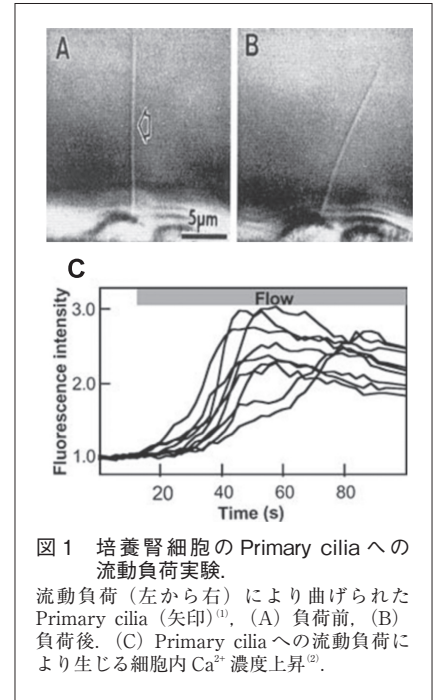


図1 培養腎細胞の Primary cilia への流動負荷実験。

流動負荷 (左から右) により曲げられた Primary cilia (矢印)⁽¹⁾、(A) 負荷前、(B) 負荷後、(C) Primary cilia への流動負荷により生じる細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇⁽²⁾。

も今後の研究の進展により明らかにされることを期待したい。

5. おわりに

Primary cilia の研究は、骨細胞の力学刺激感知機構に関する見方を大きく変える可能性を持っており、学術的に大変興味深い。一方で、Primary cilia のメカノセンサとしての重要性やその機構の詳細が明らかになれば、骨形成を効果的に促進する新たな薬剤や運動法などの発見につながる可能性がある。骨粗鬆症や宇宙滞在による骨量減少は社会的に注目される大きな問題であるが、Primary cilia の研究成果がこのような問題の解決に貢献することを期待したい。

(原稿受付2010年8月19日)

[田中茂雄 金沢大学]

●文献

- (1) Schwartz, E. A., ほか, *Am. J. Physiol.*, **272** (1997), F132-138.
- (2) Praetorius, H. A., and Spring, K. R., *J. Membrane Biol.*, **184** (2001), 71-79.
- (3) Tonna, E. A., ほか, *J. Gerontol.*, **27** (1972), 316-324.
- (4) Whitfield, J. F., *J. Cell. Biochem.*, **89** (2003), 233-237.
- (5) Malone, A. M. D., ほか, *PNAS*, **104** (2007), 13325-13330.
- (6) Iomini, C., ほか, *J Cell Biol.*, **164** (2004), 811-817.