



Title	The RANK/RANKL axis controls vascular dynamics in the bone marrow
Author(s)	金子, 雄
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105699
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	金子 雄
論文題名 Title	The RANK/RANKL axis controls vascular dynamics in the bone marrow (RANK/RANKLは骨髄血管動態を制御する)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 骨髄は血管が豊富な組織であり、骨髄腔内の血管は有窓性が高い事が知られている。骨髄では造血が行われ多くの細胞が骨髄腔と血管を出入りしている。一方、破骨前駆細胞を含む単球・マクロファージ系の細胞も末梢から骨髄腔へ移動し破骨細胞へ分化する事が知られている。このように骨髄の血管動態の制御は骨代謝において重要であるが、その詳細な分子機構は不明であった。本研究では二光子励起顕微鏡を用いて生体マウス骨髄内の血管制御機構を可視化し、その分子機構を解析した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 蛍光標識デキストランを静脈内投与し骨髄腔内と血管腔内の蛍光強度比を算出する事で、骨髄腔内の血管透過性を定量的に評価した。卵巣摘出骨粗鬆症モデルマウスでは対照群と比較して血管透過性が亢進した。骨粗鬆症では、破骨細胞の分化誘導因子として知られている Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) の発現が増加することから、RANKLの血管透過性への寄与を検討した所、RANKL投与により骨髄腔内の血管透過性が亢進し、血管腔から骨髄腔への単球系細胞の遊走も増加した。シングルセルRNAシーケンシング解析により、骨髄血管内皮細胞にはRANKLの受容体であるRANKが発現し、RANK陽性血管内皮細胞ではRANKL刺激によりICAM-1およびVCAM-1の発現が亢進している事が示された。ICAM-1およびVCAM-1の中和抗体、あるいは血管内皮細胞特異的VCAM-1欠損マウスを用いた解析により、RANKL依存的な破骨前駆細胞の血管腔から骨髄腔への移動が有意に抑制された事から、RANKLはICAM-1およびVCAM-1を介して破骨前駆細胞の骨髄への移入を促進する事が明らかになった。さらに、血管内皮細胞特異的RANK欠損マウスでは、卵巣摘出による血管透過性の亢進と破骨前駆細胞の骨髄への遊走が阻害され、骨表面上の成熟破骨細胞数の増加や骨量の減少も抑制された。また、骨髄のシングルセルRNAシーケンシング解析により、骨髄血管周囲 C-X-C motif chemokine ligand 12-abundant reticular (CAR)間質細胞ではRANKLの発現レベルが高い事が示唆された。CAR細胞特異的RANKL欠損マウスでは、卵巣摘出による血管透過性の亢進が阻害されており、CAR細胞由来のRANKLが骨髄血管透過性亢進に寄与している可能性が考えられた。 〔総括(Conclusion)〕 RANKLは破骨細胞の分化誘導因子であるのみならず、骨髄血管内皮細胞に作用して細胞接着因子の発現を調整する事で、破骨前駆細胞の血管から骨髄への移入を促進し、骨代謝恒常性の制御に関わる事が明らかになった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金子 雄			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	石井 優
	副 査	大阪大学特任教授	植崎 雅司
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔

論文審査の結果の要旨

本研究では、骨髄の生体イメージング法を用いて骨髄内の血管の透過性が高い事を定量的に示した。また骨粗鬆症では血管の透過性が亢進し、その機序として破骨細胞分化因子として知られている Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) が関与している事を示した。また、骨粗鬆症やRANKLにより破骨前駆細胞の血管から骨髄腔への遊走が亢進している事を示した。RANKLにより引き起こされる細胞遊走の亢進は、RANK陽性血管内皮細胞におけるICAM-1、VCAM-1の発現が亢進している事が要因となっている可能性を示した。血管動態制御に関与するRANKLの産生細胞として、C-X-C motif chemokine ligand 12-abundant reticular (CAR)間質細胞が関わる事を示した。以上の内容より、RANKLの新たな機能として骨髄血管動態を制御する事で、骨代謝維持を調整している可能性を示した。本研究成果により、新たな骨代謝機構を明らかにするとともに骨粗鬆症の病態解明が進んだ。また本概念は癌骨転移とも関連している可能性があり、骨関連疾患の病態解明に貢献する事が期待される。

以上の研究成果は博士（医学）の学位授与に値する。