

PRESS RELEASE (2026/04/21)

## 「骨の中に骨髄が生まれる仕組み」を解明 —発生と再生に共通する破骨細胞誘導プログラムを発見—

### ポイント

- ① 骨髄が骨の中に形成される仕組みはこれまで未解明だった  
—胎仔期の骨髄形成を開始する新規細胞群を同定—
- ② 骨髄腔形成を支える“破骨細胞(※1)ニッチ”を同定  
—RANKL(※2)を発現する複数種類の線維芽細胞が破骨細胞を誘導—
- ③ 発生と再生をつなぐ共通原理を発見  
—骨折治癒で骨髄形成プログラムが再活性化—

### 概要

哺乳類の骨の多くは内腔構造を持ち、造血を担う組織である骨髄で満たされています。このような骨の構造は、胎仔期の発生プログラムに従って形成されます。具体的には、身体の大部分の骨は、まず軟骨の原基が形成され、その後、骨および骨髄組織へと置き換わることで形成されることが知られていますが、その詳しい仕組みは十分に解明されていません。

九州大学生体防御医学研究所の澤新一郎教授、住谷瑛理子元助教（現：国立精神・神経医療研究センター）らの研究グループは、「骨髄形成に骨組織固有のマクロファージである破骨細胞が寄与する」との仮説を立てました。本研究では、破骨細胞分化に重要な因子であるRANKLを発現する細胞を蛍光タンパク質により可視化できる遺伝子改変マウスを作成し、さらに一細胞遺伝子発現解析を組み合わせることで、破骨細胞の分化と生存を支持する微小環境の同定を進めました。

その結果、①骨髄腔形成の開始直後（胎齢15日）にRANKLを供給する細胞としてFABP5陽性セプトクラスト(※3)を、②骨髄形成後期（胎齢16日以降）にRANKLを供給する細胞として骨髄ストローマ細胞(※4)を同定しました。さらに、セプトクラスト特異的にRANKLを欠損させたマウスでは骨髄形成が一過性に遅延することから、セプトクラストが骨髄形成初期における破骨細胞誘導に重要な役割を担うことが明らかになりました。一方で、胎齢16日以降には骨髄形成が徐々に回復することから、骨髄は複数のRANKL供給細胞によって段階的に形成されることが示されました。

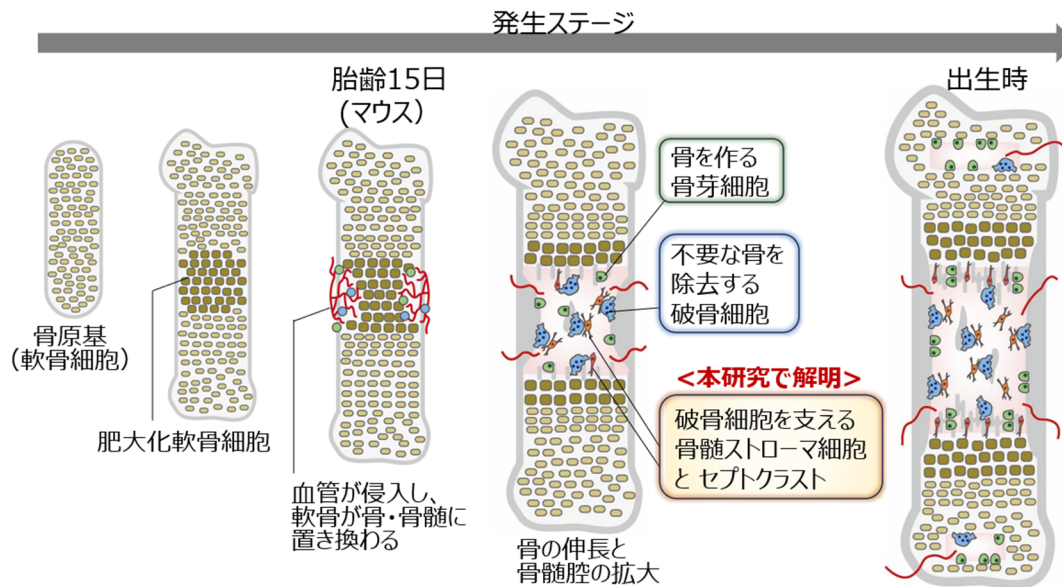
さらに、成体マウスの大腿骨における骨折治癒過程においても、セプトクラストおよび骨髄ストローマ細胞がRANKLを供給することが確認されました。すなわち、骨折時には胎仔期の骨髄形成と共通するプログラムが再活性化され、誘導された破骨細胞が骨組織の修復・再生に寄与することが示されました。本研究成果は、骨修復の促進や再生医療への応用につながることを期待されます。

本成果は英国の総合科学誌「*Nature Communications*」オンライン版に2026年4月14日（火）に掲載されました。

### 研究者からひとこと：

RANKL 発現細胞の理解は骨研究を進めるうえで重要課題です。本研究では高感度で RANKL 発現細胞を可視化できるマウスの作成に成功し、これまで長年の謎であった骨髄形成の仕組みを解明しました。

（澤新一郎）



### 参考図：骨と骨髓の発生過程

骨と骨髓は胎仔期に形成が開始されます。その過程で破骨細胞は不要な骨を吸収・除去することで骨髓腔を拡張する働きを示します。本研究では、発生初期の骨において、セプトクラストおよび骨髓ストローマ細胞が、破骨細胞をサポートすることで骨と骨髓の発達に重要な役割を果たすことを明らかにしました。

#### 【研究の背景と経緯】

硬い骨の内部には、血液細胞を産生する組織である骨髓が存在します。骨の中に十分な空間（骨髓腔）が形成されなければ、骨髓量が不足し、造血機能の低下などにつながるため、骨と骨髓が適切に形成されることは生命維持に不可欠です。しかし、発生の過程で骨の内腔構造と骨髓がどのように協調して形成されるのか、その詳細な仕組みはこれまで十分に解明されていませんでした。

破骨細胞は、不要となった骨組織を吸収・除去する、骨組織に特有のマクロファージ系細胞です。これまで、主に骨の維持や再構築に関わる細胞として知られてきましたが、本研究では破骨細胞が骨と骨髓の発生過程にも重要な役割を果たしているのではないかと考え、発生期における破骨細胞の出現機構と、その制御機構の解明に取り組みました。

#### 【研究の内容と成果】

本研究では、破骨細胞形成に必須の因子である RANKL を発現した細胞を、tdTomato という蛍光タンパク質で標識して体内で可視化できるマウスを作成しました。さらに、一細胞遺伝子発現解析を組み合わせることで、破骨細胞の分化を支える細胞群を同定しました。

その結果、骨髓腔形成の初期段階である胎齢 15 日頃には、骨と軟骨の境界部に存在する FABP5 陽性のセプトクラストが、破骨細胞の形成に必要な RANKL を供給することが分かりました（図 1）。セプトクラストは、RANKL に加えて組織融解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 群も発現しており、軟骨基質を分解しながら、不要な組織を除去する破骨細胞の分化を誘導することで、骨髓腔の拡張を促進すると考えられます（図 2）。

続く段階である胎齢 16 日以降には、骨髓内に存在する骨髓ストローマ細胞が、破骨細胞分化を支える主要な役割を担うことが明らかになりました（図 3）。つまり、異なる種類の細胞が時期に応じて協調的に破骨細胞を支えることで、胎仔期における正常な骨および骨髓の形成が進行することが示されました。

さらに興味深いことに、骨折後の修復過程においても、RANKL を発現するセプトクラストおよび骨髓ストローマ細胞が再び出現することを見出しました（図 4）。このことから、胎仔期に用いられる骨髓腔形成のプログラムが骨折修復の際にも再利用され、破骨細胞を誘導することで、一時的に形成された仮骨（カルス）を整形し、適切な骨組織の再生に寄与することが示唆されました。

【今後の展開】

本研究により、骨と骨髄が協調して形成される新たな仕組みが明らかになりました。今後、これらの細胞や分子機構を標的とすることで、骨折治癒の促進や骨髄機能の回復を目指した新たな治療法の開発につながることが期待されます。

【参考図】

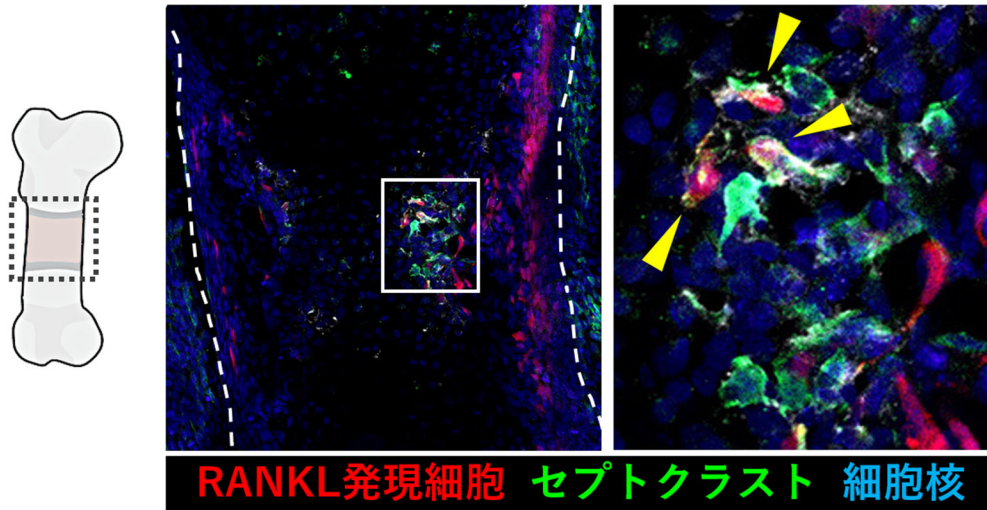


図1 軟骨-骨の境界部にRANKLを発現するセプトクラストが存在する

骨髄発生の初期（胎齢15日）のマウス大腿骨の蛍光免疫染色画像。軟骨と骨・骨髄の置換が起こる境界部にRANKLを発現するセプトクラスト(黄色三角)が存在することが分かった。

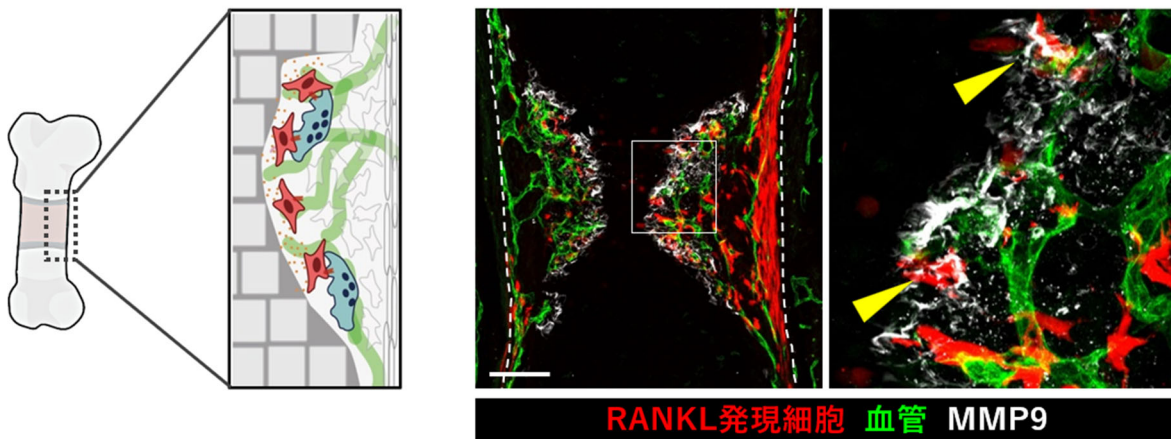


図2 軟骨-骨境界部のセプトクラストは軟骨基質の分解に働く

骨髄発生の初期（胎齢15日）のマウス大腿骨の蛍光免疫染色画像。軟骨と骨・骨髄の置換が起こる境界部のセプトクラストはMMP9を発現する(黄色三角)。

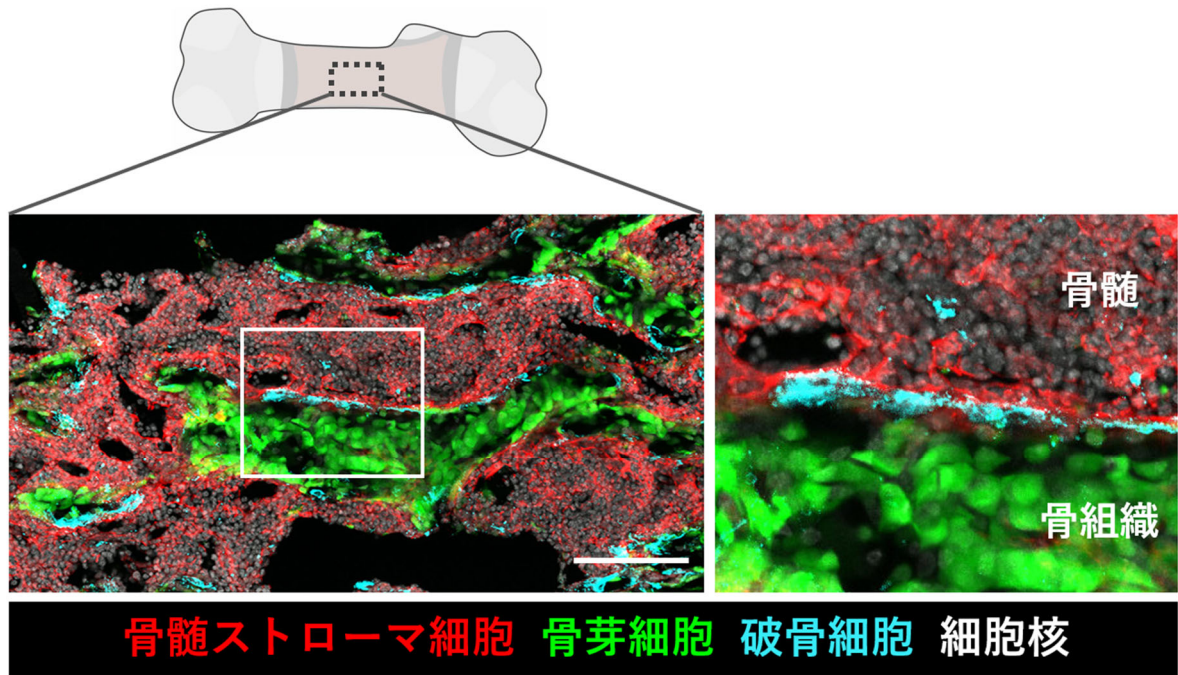


図3 胎生後期の破骨細胞を支持する骨髓ストローマ細胞

胎齢 18 日のマウス大腿骨骨髓の蛍光染色画像。骨組織表面に存在する破骨細胞に骨髓ストローマ細胞が接している。

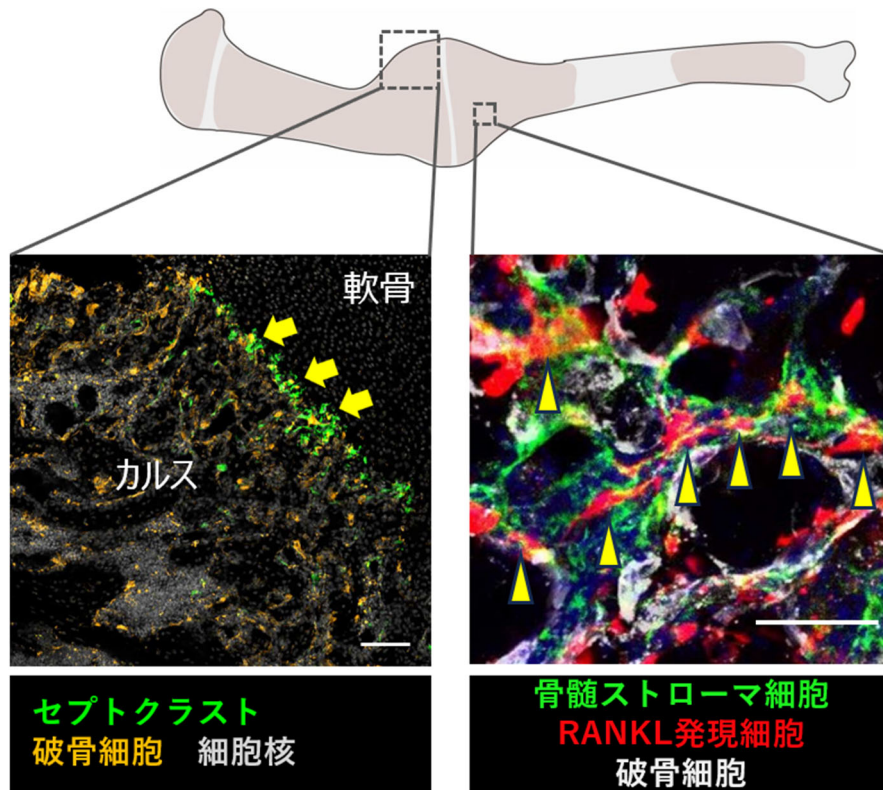


図4 骨折修復過程で胎仔期と同様の破骨細胞誘導プログラムが働く

骨折 14 日後のマウス脛骨の蛍光免疫染色画像。軟骨と仮骨（カルス）の境界面にセプトクラストと破骨細胞が近接して存在する(黄色矢印)。また、カルスにおいて RANKL を発現する骨髓ストローマ細胞(黄色三角)と破骨細胞が近接して存在することが確認された。

### 【用語解説】

#### (※1) 破骨細胞

骨に特異的に存在する多核のマクロファージ類縁細胞。酸やタンパク質分解酵素を分泌し、不要となった骨組織を分解、吸収、除去する機能を持ち、骨の代謝や骨髓腔の維持に重要な役割を果たす。

#### (※2) RANKL

Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand。破骨細胞の分化と維持に必須のタンパク質。

#### (※3) セプトクラスト

成長中の骨の軟骨と骨髓領域の境界部に存在し、軟骨基質の分解を促進することで軟骨－骨の置換に寄与すると考えられている細胞。

#### (※4) 骨髓ストローマ細胞

骨髓中に存在する間葉系の間質細胞。造血幹細胞の支持、骨芽細胞への分化などさまざまな機能を有し、骨と骨髓の恒常性維持に重要な働きをする細胞。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP 17K15588, JP 21K08417, JP22J40144, JP23K27428, JP 25K22772）、日本医療研究開発機構（AMED）PRIME（JP19gm6310005）、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究（JPMJMS2025）、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団、東京生化学研究会の助成を受けたものです。

### 【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：Medullary cavity expansion is mediated by distinct cell populations during fetal bone development

著者名：Eriko Sumiya, Kohei Saeki, Kenta Nakano, Chie Kikutake, Noriko Kurisaki, Natsuko Nakaima, Mami Kurumata-Shigeto, Yumiko Kitada, Yuka Morioka, Yasuhiro Go, Mikita Suyama, Yuki Yoshimura, Motohito Goto, Mamoru Ito, Manabu Nakayama, Haruhiko Akiyama, Lucie Peduto, Tadashi Okamura, Yuki Matsushita, and Shinichiro Sawa

D O I : 10.1038/s41467-026-71952-5

### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 澤 新一郎（サワ シンイチロウ）

TEL：092-642-6962 FAX：092-642-6972

Mail：sawa.shinichiro.353@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp