基础研究焦点

骨髓脂肪細胞中的 PTH-PTHrP/PTH1R 訊號調控泌乳期母體骨骼適應

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/731.pdf

引言： 骨和骨髓脂肪組織 (BMAT) 儘管同處一個微環境中，但卻表現出相反的品系行為。儘管這一現象已被充分記錄，但在泌乳期間，這兩種組織的體積都會減少，這可能是由於雌激素缺乏和甲狀旁激素相關肽 (PTHrP) 增加所致。此時期因鈣和能量代謝的改變可對骨骼造成巨大壓力。本研究探討了 PTHrP 升高是否會導致 BMAT 和骨骼的減少，並探索了骨髓脂肪細胞 (BMAds) 中甲狀旁腺激素/甲狀旁腺激素相關蛋白受體 (PPR) 訊號在這些適應過程中的作用。

方法：檢驗骨骼和 BMAT 的變化採用了多種小鼠模型。分析 C57BL/6 雌性小鼠（包括未育期、12 天哺乳期和斷奶後 14 天組）的骨小梁和皮質骨微結構以及 BMAT 參數分別使用了 micro-CT 和組織學。在 CD1 小鼠中，通過滲透泵持續輸注 PTHrP 或對照溶液 2 週，並在治療前後評估骨和 BMAT。研究雌激素缺乏的影響採用了卵巢切除（OVX）和同齡未切除的 CD1 小鼠。最後，條件性基因剔除小鼠 (cKO) (Adipoq-CreERT2;PTH1R^floxed) 和野生型 (WT) 小鼠接受他莫昔芬(tamoxifen)，並在哺乳期間進行分析，以評估 PPR 訊號在 BMAds 中的作用。

結果： 哺乳 12 天導致骨小樑和皮質厚度顯著減少，同時 BMAT 的大小和數量減少；而斷奶 14 天後，骨和 BMAT 均得到恢復。透過滲透泵持續輸注 PTHrP 引起顯著的骨質流失，並降低 BMAT 的比例、大小和周長，而溶劑輸注僅造成與年齡相關的骨質流失。相比之下，OVX 小鼠表現出中度骨質流失，但 BMAT 比例顯著增加。PPR cKO 小鼠在哺乳期經歷的骨體積減少程度與 WT 相似，但其骨小樑和皮質厚度得以保留，表明骨結構完整性得以維持。cKO 和 WT 小鼠在哺乳期 BMAT 比例均急劇下降，但脂肪細胞大小或周長無顯著變化。

核心結論： 1) 哺乳期會誘發骨骼和 BMAT 同時流失，這種獨特的非互惠模式可能是由 PTHrP 升高所驅動。2) BMAds 中的 PPR 訊號有助於骨流失，但不會顯著改變 BMAT 的減少，這顯示在哺乳期間，相較於脂肪，PPR 對骨頭有調節作用。這些發現強調了母體骨骼和 BMAT 適應性變化的複雜賀爾蒙調節機制，突出了 PTHrP 作為關鍵的中介因子，而

BMAds 中的 PPR 訊號是骨骼完整性的潛在調節因子。這項研究的意義在於促進我們對 BMAT 與骨骼互動關係的了解，並揭示 PPR 訊號在母體骨骼健康中的新角色。

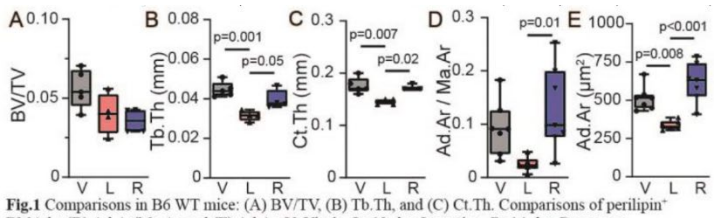

Fig.1 Comparisons in B6 WT mice: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, and (C) Ct.Th. Comparisons of perilipin^{+} BMAds: (D) Ad.Ar/Ma.Ar and (E) Ad.Ar. V: Virgin, L: 12-day Lactation, R: 14-day Recovery

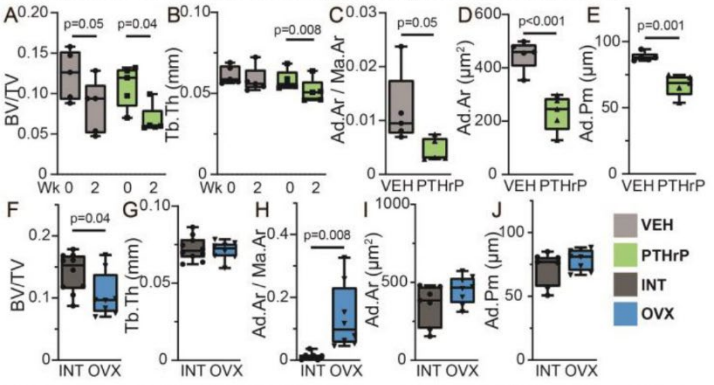

Fig.2 Comparisons of BV/TV, Tb.Th, Ad.Ar/Ma.Ar, Ad.Ar, and Ad.Pm in (A-E) Vehicle and PTHrP infusion and (F-J) Intact and OVX mice

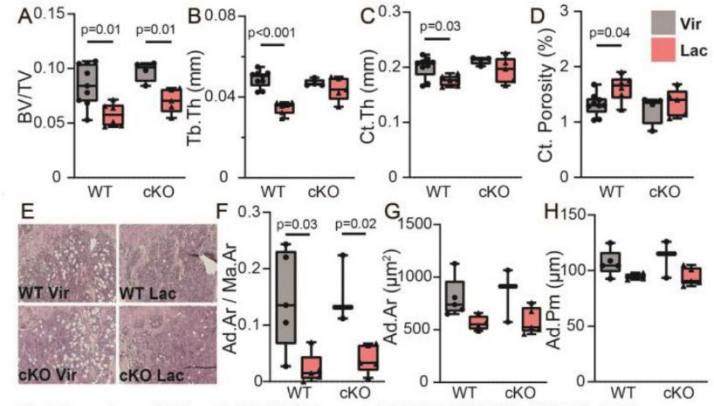

Fig.3 Comparisons of Adipoq-CreER;PPR$^{flox/-}$ groups: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, (C) Ct.Th, (D) Ct. Porosity, (E) Representative images of BMAT, (F) Ad.Ar/Ma.Ar, (G) Ad.Ar, and (H) Ad.Pm

Thanks to Jade He, PhD for proofreading this translation.