2020年7月8日(水)

Endothelial-Initiated Crosstalk Regulates Dental Pulp Stem Cell Self-Renewal

Oh M, Zhang Z, Mantesso A, Oklejas AE, and Nör JE

J Dent Res doi:10.1177/0022034520925417, 2020

内皮細胞由来のクロストークは歯髄幹細胞の自己複製を調節する

幹細胞の運命は、血管周囲の微小環境との相互作用により調節される。ただし、歯髄における血管周囲の内皮細胞と幹細胞の間の分子クロストークの機能的関連性は、不明である。この論文では、歯髄幹細胞の自己複製を維持するためには、内皮細胞から始まるシグナル伝達が必要であるという仮説を立て、検証した。共焦点顕微鏡による解析により、ALDH1^{high}および Bmi-1^{high}幹細胞が、血管周囲に局在化していることが示された。3次元培養によるスフェロイド形成アッセイは、内皮細胞由来の IL-6 が、3次元培養された歯髄幹細胞の自己再生を促進させることを示した。メカニズムを探求したところ、内皮細胞由来の IL-6 が IL-6R (IL-6 Receptor) とシグナルトランスデューサーおよびアクチベーターを活性化することが実証された。これらのシグナルにより、歯髄幹における STAT3 シグナル伝達の発現と Bmi-1 (幹細胞自己複製のマスターレギュレーター) の発現を誘導することが示された。shRNA-STAT3 を形質導入された、歯髄幹細胞の免疫不全マウスへの移植実験は、正常組織と比較して、ALDH1^{high} または Bmi-1^{high} 細胞に囲まれた血管の数が減少させることを明らかにした。そして、in vitro での毛細血管形成アッセイでは、IL-6 の阻害または STAT3 シグナル伝達の阻害が、歯髄幹細胞の脈管形成能力を低下させることがわかった。まとめると、これらのデータは、内皮細胞由来の IL-6 は、STAT3 シグナル伝達と Bmi-1 の誘導を介して、歯髄幹細胞の自己複製を促進することを示している。また、歯髄における、血管周囲ニッチの内皮細胞と幹細胞間のクロストークが、幹細胞プールの維持に重要であることを示唆している。