

2020 年 8 月 26 日(水)

A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration

Matsushita Y, Nagata M, Kozloff KM, Welch JD, Mizuhashi K, Tokavanich N, Hallett SA, Link DC, Nagasawa T, Ono W, Ono N.

Nat Commun 11(1):332, 2020

Wnt を介した骨髄間質細胞の形質転換は骨再生を調節する

骨髄間質細胞(BMSCs)は、骨格の主要な機能を支える多能性の間葉系細胞集団であり、その大部分は洞様毛細血管に近接して局在し、CXCモチーフケモカインリガンド12 (CXCL12)を発現する。しかしながら、これらの細胞の骨修復過程における活性化および骨芽細胞への分化機構についてはよくわかっていない。Cxcl12-CreERマウスを用いた細胞系譜解析により、Cxcl12-CreERで標識される亜集団は細胞増殖活性が極めて低く、骨修復時にのみ皮質骨の骨芽細胞に分化することが明らかになった。1細胞レベルの遺伝子発現解析により、Cxcl12-CreER標識細胞は、損傷に応答して骨幹細胞様の形質に変換することが示唆された。また、1細胞レベルの遺伝子発現プロファイルを基に分化経路推定解析 (single cell trajectory analysis) を行った。その結果、組織修復時において、Cxcl12-CreER標識細胞の骨芽細胞関連遺伝子の発現が上昇し、その過程で古典的Wntシグナルが活性化することが示された。以上の結果に一致して、Cxcl12-CreER標識細胞で、Wntシグナルの下流分子である β -cateninを欠損させた遺伝子改変マウスでは骨修復が遅延した。以上の結果より、通常は休止状態であるCxcl12-CreER標識細胞が、古典的Wntシグナルの活性化を介して骨修復に寄与することが示唆された。