

2021 年 10 月 20 日(水)

Gli1⁺ progenitors mediate bone anabolic function of teriparatide via Hh and Igf signaling

Shi Y, Liao X, Long JY, Yao L, Chen J, Yin B, Lou F, He G, Ye L, Qin L, Long F.

Cell Rep 36(7):109542, 2021

Gli1⁺前駆細胞は Hh および Igf シグナルを介してテリパラチドによる骨量増加に寄与する

テリパラチドは、世界で最も広く処方されている骨形成促進剤であるが、その薬剤の標的となる細胞種については良くわかっていない。生後間もないマウスでは、Gli1陽性の骨幹端間葉系前駆細胞(MMPs)が骨芽細胞の主要な供給源であるが、テリパラチドに対する応答については不明であった。本論文は、テリパラチドがMMPsの増殖と骨芽細胞分化の両方を促進することを細胞系譜解析により明らかにした。シングルセルRNAシーケンスにより、MMPsがヘテロな細胞集団であることが明らかになり、その中に軟骨細胞様骨形成細胞(COP)画分が含まれることが示された。COPは、Gli1陽性細胞の亜集団の中でヘッジホッグ(Hh)標的遺伝子とインスリン様成長因子1受容体(Igf1r)を最も高いレベルで発現していた。また、COPはPTH受容体を発現しており、テリパラチド投与によりIgf1rの発現はさらに増加した。さらに、Hhシグナルの阻害やIgf1rのCOP特異的な欠損により、テリパラチドの細胞増殖および骨形成を促進する効果が低下した。したがって、本研究では、成長期マウスの骨組織ではCOPがテリパラチドの標的であり、HhおよびIgfシグナルが、その骨アナボリック作用に重要であることが示された。