

2022年8月3日(水)

Primary cilia as the nexus of biophysical and hedgehog signaling at the tendon enthesis

Fang F, Schwartz AG, Moore ER, Sup ME, Thomopoulos S.

Sci. Adv 6(44):eabc1799, 2020

エンテースの Primary cilia が起点となる機械的負荷とヘッジホッグシグナルのつながり

Primary cilia (一次繊毛; P-cilia) は有核細胞の小器官で、外部に伸展する鞭毛様構造物である。この P-cilia は運動器を構成する筋、軟骨、骨の恒常性の維持を司ると考えられており、骨や軟骨細胞においてメカノセンサーとして働く。また、ヘッジホッグ (Hh) シグナリングに関する分子もこの P-cilia を利用してシグナル伝達をおこなっている。しかしながら、運動器の要となるエンテース (腱-骨接合部) の形態形成や恒常性の維持に P-cilia が関与するのかわかっていない。

エンテースは、骨格筋の収縮力を骨へ伝達する重要な部位である。この接合部の損傷は中年期以降に起こる可能性があり、運動器疾患の1つのである。しかしながら、エンテースの基礎研究が遅れていることから、その損傷に対する治療法はいまだ確立されていない。近年、エンテースの発生や恒常性の維持に、機械的負荷と Hh シグナルが不可欠であることが報告されている。同部への力学的負荷を軽減するとエンテースの破断がみとめられ、一方で Hh シグナルはエンテースを構成する線維軟骨の形態形成に必須である。しかしながら、エンテースにおける機械的シグナル伝達経路とヘッジホッグシグナルの関係性は不明である。そこで筆者らは、『P-cilia が起点となり、機械的負荷と Hh シグナルが相互作用することで、エンテースの恒常性が維持されているのか?』と仮説を立て、検索をおこなった。

C57BL6J マウスの経時的な解析と、エンテース部の P-cilia をノックアウトした (ScxCre ;IFT^{fl/fl}) マウスの結果から、P-cilia はエンテースに必須であり、P-cilia が増加すると Hh シグナル伝達経路が活性化し、エンテースの石灰化が促進することがわかった。続いて、C57BL6J マウスのエンテースに対して、①力学的負荷をかける群と、②かけない群に分け、P-cilia の数と Hh シグナル伝達経路の状態を観察した。エンテースへの機械的負荷が減少(増加)すると、P-cilia は増加(減少)し、Hh シグナル経路が活性化する(抑制される)ことが明らかになった。つづいて、エンテースの Hh シグナルは力学的負荷への応答に関与しているのかを明らかにするために、ScxCre ;Smo^{fl/fl} マウスを作出した。Hh シグナルに必須である Smo を欠失させると、エンテースはメカニカルストレスへ応答しなくなることがわかった。本研究結果から、P-cilia が起点となるメカノセンサーと P-cilia を足場とした Hh シグナル伝達経路が相互作用することで、エンテースの恒常性が維持されていることが明らかとなった。

論文紹介者: 東京歯科大学 解剖学講座 講師 山本将仁