

2022年9月7日(水)

Arid1a-Plagl1-Hh signaling is indispensable for differentiation-associated cell cycle arrest of tooth root progenitors

Du J, Jing J, Yuan Y, Feng J, Han X, Chen S, Li X, Peng W, Xu J, Ho TV, Jiang X, Chai Y.

Cell Rep. 6;35(1): 2021

### 細胞周期停止により誘発される歯根形成前駆細胞の分化には、Arid1a-Plagl1-Hh シグナルの活性化が必要である

組織発生において、幹細胞/前駆細胞の制御と運命決定は極めて重要であることはよく知られている。その発生機構はシグナル経路と転写因子を適切に組み合わせることにより得られる特異的遺伝子発現によって厳密に制御されている。近年、多様なシグナル経路や転写調節因子の相互作用に加え、エピジェネティック修飾が幹細胞/前駆細胞の運命決定における転写制御に不可欠であることが報告されている。クロマチンリモデリング因子の一種であり、SWI/SNF複合体のサブユニットであるArid1aは頭蓋神経堤(CNC)細胞を制御し、顔面頭蓋部の発生に関与することが明らかになっている。しかしながら、Arid1aがCNC細胞の運命決定を制御する分子メカニズムは未解明のままである。そこで今回、CNC細胞由来組織であるマウス臼歯歯根をモデルとして、生後の発生過程における歯根形成前駆細胞の運命決定と分化におけるArid1aの役割について、細胞系譜解析と次世代シーケンサーを駆使し検討した。

歯根発生時において、Arid1aはヘッジホッグ(Hh)シグナルの下流で働く転写因子であるGli1と歯頸部付近の間葉組織内で共発現を認めた。また、Gli1<sup>+</sup>細胞特異的にArid1aを枯渇させたマウスでは、歯根の短縮、Gli1<sup>+</sup>細胞の分裂能上昇および分化能低下、Hhシグナル経路の不活性化が認められた。さらに、エピゲノム解析により、(1) Plagl1がArid1aの共役因子としてGli1のコード領域と結合し、Hhシグナル経路の誘導を介して象牙芽細胞の活性化を促進していること、(2) Arid1aと同じくSWI/SNF複合体のサブユニットであるArid1bはArid1a欠損により代償的な発現上昇が認められるが、Hhシグナル経路を介さず象牙芽細胞分化マーカーの発現を促進していることが明らかになった。以上より、Arid1aはPlagl1と共役してHhシグナルを制御し、歯根形成前駆細胞の細胞周期停止を促し、象牙芽細胞の分化を促進することで歯根形成に関与することが明らかになった。また、Arid1bはArid1aと部分的な相動性を持つが、Hhシグナル経路とは異なるシグナル経路で歯根形成に寄与することが示唆された。本研究は、前駆細胞の運命決定と分化制御におけるクロマチンリモデリング因子・転写因子・シグナル経路の複雑な相互作用に対する理解に大いに貢献すると考えられる。

論文紹介者: 東京歯科大学薬理学講座大学院3年 徳山彰秀