

The fate of early perichondrial cells in developing bones

骨の発生における初期軟骨膜細胞の運命

Matsushita Y, Chu AKY, Tsutsumi-Arai C, Orikasa S, Nagata M, Wong SY, Welch JD, Ono W, Ono N.

Nature Communication 13:7319, 2022

骨格の発生は軟骨内骨形成を介して始まることが知られており、発生初期の骨を形成する骨芽細胞と骨髄間質細胞は、胎児軟骨(軟骨原基)と軟骨膜の2つが起源である。しかし、軟骨膜がどのように骨形成に寄与しているかは不明であった。そこで、筆者らは軟骨原基と軟骨膜を標識できる *Col2a1-cre*; *Rosa26-tdTomato* マウスの胎児期の大腿骨を用いて Single-cell RNA-seq (scRNA 解析) を行い、骨発生初期の細胞の多様性を検証した。その結果、骨の起源となる遺伝子、2種類 (*Dlx5*, *Fgfr3*) を推定することができ、*Dlx5* は軟骨膜、*Fgfr3* は軟骨原基にそれぞれ特異的に発現していた。次に *Dlx5-creER* と *Fgfr3-creER* を用いた胎児期の細胞系譜解析により、軟骨膜由来の細胞は骨幹部に、軟骨原基由来の細胞は骨端部の構築に寄与していることを示した。そして、それらの細胞の制御を司るシグナル経路を scRNA 解析すると、ヘッジホッグシグナルを介して細胞分化を制御していることがわかった。また、出生後の細胞系譜解析の結果、成体期においては、軟骨膜細胞由来の骨髄間質細胞 (*Dlx5*⁺*Cxcl12*⁺細胞) が骨幹部に、軟骨原基由来の骨髄間質細胞 (*Fgfr3*⁺*Cxcl12*⁺細胞) が骨端部に寄与していた。これら2つの骨髄間質細胞画分を遺伝子解析した結果、*Dlx5*⁺*Cxcl12*⁺細胞は脂肪細胞形成関連、そして *Fgfr3*⁺*Cxcl12*⁺細胞は骨芽細胞および軟骨細胞形成に関連した遺伝子プロファイルを示した。すなわち、これら2つを起源とした骨髄間質細胞は発生学的に独立した細胞画分であることが分かった。以上により、骨の細胞構成は、胎生期における発生初期の軟骨原基と軟骨膜に由来する細胞によって決定することが明らかとなった。

論文紹介者: 東京歯科大学 薬理学講座 助教 伊藤慎一郎