

2025年2月5日(水)

FGF signaling modulates mechanotransduction/WNT signaling in progenitors during tooth root development

Pei F, Guo T, Zhang M, Ma L, Jing J, Feng J, Ho TV, Wen Q, Chai Y.

**Bone Res. 2024, 12:37**

FGFシグナルは歯根発生過程において前駆細胞の機械受容およびWNTシグナルを調節する

歯根の発生と維持には、細胞増殖・分化・機械的刺激応答(メカトランスダクション)を制御するシグナル伝達経路が重要である。FGF(線維芽細胞増殖因子)シグナルは、歯根前駆細胞の調節に関与すると考えられているが、その分子機構は未解明な点が多い。特に、FGFシグナルとWNTシグナルの相互作用や、機械的刺激を感知するPiezo2の役割についての知見は限られている。本研究では、FGFシグナルがPiezo2を介してWNTシグナルを調節し、歯根膜の発達や歯根形成にどのように関与するかを解明することを目的とした。Gli1+前駆細胞でFgfr1を欠損させたマウス(Fgfr1 KO)を用いた解析により、RNAシーケンシング解析でWNTシグナル関連遺伝子(Axin2, Fzd6, Ctnnb1)が異常に活性化し、Piezo2の発現が増加していることが確認された。また、ChIP-qPCRによってETV5(FGFシグナルの下流転写因子)がPiezo2のプロモーターに結合し、その発現を抑制することが示された。Piezo2の過剰発現実験では、WNTシグナルが活性化し、骨形成マーカーIbspの発現や石灰化が促進された。一方、 $\beta$ -cateninをヘテロ欠損させたレスキューモデル(Gli1-CreER;Fgfr1fl/fl; $\beta$ -cateninfl/+)ではWNTシグナルの低下とともに、Fgfr1 KOで観察されたPDLの狭小化やアンキローシスが改善された。さらに、細胞増殖マーカーKi67の異常な発現がレスキューモデルで正常化することが確認され、FGF-WNT-Piezo2経路が歯根前駆細胞の増殖・分化において重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの結果から、FGFシグナルはPiezo2を介してWNTシグナルを適切に調節し、歯根膜の恒常性維持に不可欠であることが明らかになった。本研究の知見は、歯根発生異常やアンキローシスの新たな治療標的の開発に貢献すると期待される。

論文紹介者: 東京歯科大学 歯科矯正学講座・准教授・石井武展