

2025年2月17日(月)

## Pericytes Are Odontoblast Progenitor Cells Depending on ER Stress

Takehito Ouchi, Masayuki Ando, Ryuya Kurashima, Maki Kimura, Toshihiro Hasegawa, Toshihide Mizoguchi, Yoshiyuki Shibukawa

**J Dent Res. 2025, article in press**

ペリサイトは小胞体ストレスに依存する象牙芽細胞前駆細胞である

象牙芽細胞は、機械感受性と石灰化能力を示す最終分化細胞と考えられていた。Piezo1などの機械感受性イオンチャネルが象牙芽細胞に存在し、Ca<sup>2+</sup>シグナル伝達を介してその生理学的機能と関連する。機械感受性イオンチャネルから流入したCa<sup>2+</sup>と、そのCa<sup>2+</sup>を貯蔵する小胞体(ER)からのCa<sup>2+</sup>放出の両方が、様々な生物学的現象のセカンドメッセンジャーシステムとして機能する。ER内のCa<sup>2+</sup>濃度の変化は、ERストレスを引き起こす要因の1つである。ペリサイトは、歯髄内における象牙芽細胞周囲の血管に存在する。このような象牙芽細胞-血管-神経でつくられる解剖学的微小環境は、ペリサイトと象牙芽細胞が相互作用する可能性を示しているが、発生および病理学的条件下でのその詳細なプロファイルは不明であった。本研究では、重度の象牙質損傷後の象牙芽細胞死をモデルとした遺伝的象牙芽細胞枯渇マウスで象牙芽細胞を死滅誘導後、ペリサイトマーカーであるNG2に陽性を示す細胞(NG2陽性細胞)が細胞稠密層(セルリッチゾーン)に存在し、増殖後、機能的なPiezo1陽性象牙芽細胞に分化した。歯髄・象牙質損傷時、修復象牙質形成を担う細胞は永く未知であったが、本研究ではNG2陽性ペリサイトが発生的な象牙芽細胞の起源であるグリア細胞よりも早く象牙芽細胞に分化することが可能な象牙芽細胞前駆細胞であることを同定した。NG2陽性ペリサイトがどの様にしてPiezo1陽性象牙芽細胞に分化するかを調べるために、ERストレスセンサータンパク質であるATF6aに焦点を当てた。細胞質内のCa<sup>2+</sup>は小胞体に存在するカルシウムイオンポンプであるSERCAを介して小胞体内に取り込まれる。ERストレス誘導剤として知られるSERCA阻害剤のThapsigarginを適用すると、象牙芽細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が増加した。この増加は、薬理的Piezo1阻害剤の適用によって有意に阻害され、SERCA阻害によるERストレスが象牙芽細胞におけるPiezo1誘発応答を増強した。一方、細胞死によって象牙芽細胞内から放出されたATP分解後のADPIによる象牙芽細胞のADP受容体(Gqタンパク質共役型受容体)活性化に続く細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加は、Piezo1活性化を誘導しなかった。ATF6aおよび/またはNG2の遺伝子抑制実験により、象牙芽細胞の石灰化駆動が損なわれた。以上より、ATF6aがNG2陽性ペリサイトから、感覚受容細胞および象牙質形成細胞である機能的な象牙芽細胞への分化と、その後の機能を調節することが明らかになった。

論文紹介者: 東京歯科大学 生理学講座・講師・黄地健仁