

2018年11月28日(水)

Resting zone of the growth plate houses a unique class of skeletal stem cells.

Mizuhashi K, Ono W, Matsushita Y, Sakagami N, Takahashi A, Saunders TL, Nagasawa T, Kronenberg HM, Ono N.

Nature 563:254-258, 2018.

成長板の静止軟骨細胞層には固有の骨格幹細胞が存在する

骨格幹細胞は、軟骨細胞、骨芽細胞および骨髄間質細胞などの、様々な細胞に分化することにより、骨の成長と恒常性を維持する。これまでの研究から、成長板軟骨には、固有の骨格幹細胞が存在し、それが骨の伸長に重要な役割を果たすことが予想されていた。静止軟骨細胞層は、副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)を産生しつつ、成熟した軟骨細胞を供給することにより、成長板軟骨を維持する。一方、PTHrPの発現レベルは、肥大軟骨細胞層が発現するインディアンヘッジホッグ(Ihh)により調節される。これまで、成長板軟骨に存在する骨格幹細胞は同定されておらず、その調節機構についても良く分かっていなかった。我々は、骨格幹細胞が、静止軟骨細胞層に存在するPTHrP陽性細胞に含まれることを、マウスモデルにより明らかにした。PTHrP陽性細胞の一部は、骨格幹細胞マーカーを発現しており、培養条件下で幹細胞能を示した。PTHrP陽性細胞は、柱状軟骨を供給し続けることが細胞系譜解析により示された。PTHrP陽性細胞に由来する柱状軟骨は肥大化し、その後は成長板直下の骨芽細胞と骨髄間質細胞に分化した。増殖軟骨細胞は、静止軟骨細胞層が発現するPTHrPのフォワードシグナル、および肥大化軟骨細胞層が発現するIhhのリバースシグナルにより協調的に維持される。これらの増殖軟骨細胞が、PTHrP陽性細胞の運命決定を制御していた。我々の発見は、一方向に分化する細胞が、多分化能を獲得するといった体性幹細胞の存在を示しており、骨格細胞系譜の順応性の高い性質を意味する。以上の結果は、特定の組織供給を行う幹細胞と、そのニッチ環境が生後に構築され、それは組織の成長を通して、フィードバック調節により厳密に制御されるというモデルを提供する。