

2019年10月23日(水)

Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption.

Takahashi A, Nagata M, Gupta A, Matsushita Y, Yamaguchi T, Mizuhashi K, Maki K, Ruellas AC, Cevidane LS, Kronenberg HM, Ono N, Ono W.

Proc Natl Acad Sci, 116(2):575-580, 2019

間葉系前駆細胞の自己分泌は、歯牙萌出を調整する

歯小嚢は、歯根、骨界面を構成するさまざまな分化細胞の前駆細胞を有し、副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) と PTH / PTHrP 受容体 (PPR) によるシグナル伝達により歯芽萌出を制御している。しかし、歯小嚢にどのような前駆細胞が存在するのか、PTHrP-PPR シグナル伝達はどのように制御されているかはよく分かっていない。この論文では PTHrP-PPR 自己分泌シグナルが歯小嚢にある間葉系前駆細胞の生理学的細胞運命を維持し、歯芽萌出を制御することを示す。シングルセル RNA-seq 解析は、PTHrP 陽性の歯小嚢細胞が不均一な集団であることを示した。また細胞系譜解析より歯根形成中に PTHrP 陽性の歯小嚢細胞が無細胞セメント質上のセメント芽細胞、歯根膜細胞、歯槽骨芽細胞に分化することを明らかにした。タモキシフェン誘導性 PTHrP-creER マウスを使用した細胞系統解析により、PTHrP 陽性歯小嚢細胞は非生理的なセメント芽細胞への分化を誘発し、転写因子である Mef2c と細胞外マトリックスタンパク質の上昇を認め、ヒトの遺伝子変異で引き起こされる歯牙萌出不全に似た状態を引き起こした。以上より細胞セメント質を早期に形成されたために歯周組織の形成の不全が起こり萌出遅延が引き起こされることが考えられる。本研究結果は、間葉系前駆細胞の適切な細胞運命決定が、PTHrP-PPR シグナル伝達で媒介される自己分泌経路によって維持されるユニークなメカニズムを明らかにした。