

Coupling of angiogenesis and odontogenesis orchestrates tooth mineralization in mice

歯胚形成期における血管形成と象牙質形成のカップリング機構

Matsubara T, Iga T, Sugiura Y, Kusumoto D, Sanosaka T, Tai-Nagara I, Takeda N, Fong GH, Ito K, Ema M, Okano H, Kohyama J, Suematsu M, Kubota Y.

J Exp Med, 219 (4): e20211789, 2022. <https://doi.org/10.1084/jem.20211789>

脊椎動物では、血管網が全身に発達している。血管網は酸素や栄養素の運搬を行うだけでなく、血管内分泌因子を分泌し、細胞分化と組織形態形成を促進する。骨においては、骨の成長と恒常性維持に寄与する Type H (CD31^{high}Endomucin^{high} (Emcn)) 血管が報告されている。Type H 血管は、骨前駆細胞と相互依存的に成長因子を分泌することで、血管形成と骨形成のカップリングを担う。骨と同様に象牙質は、象牙芽細胞により形成され、それを栄養する毛細血管との相互作用が予想される。そこで著者らは、血管の3D イメージング及び単一細胞トランスクリプトミクスを用いて、象牙芽細胞・毛細血管連関による象牙質形成制御機構を解明した。

まず著者らは、象牙芽細胞周囲に局在する新規毛細血管サブタイプ「萌芽性 VEGFR1^{high}VEGFR2^{high} 毛細血管 : periodontal tip-like endothelial cells (POTCs)」を同定した。POTC は、血管新生能を有する点、CD31 が高発現でない点、血管周囲の異なる細胞組成という点で Type H 血管とは異なるサブタイプである。次に著者らは、象牙芽細胞由来 VEGF がリガンドとして、POTC 上の VEGFR2 に作用し血管新生を生じることが示した。さらに sc-RNAseq により、象牙芽細胞には OB1, OB2, OB3 の3種類のクラスターが存在し、血管内皮細胞には POTC を含む 5 つのクラスターが存在することを明らかにした。また CellPhoneDB 解析により、POTC クラスターは OB1(線維芽細胞系), OB2(成熟系)と強く相互作用し、TGFβ1, PTN, JAG2 等複数の因子によって象牙芽細胞の成熟及び象牙質形成に寄与することが示された。

以上より、象牙質形成を制御する angiogenic-odontogenic coupling が新たに提唱され、これまでに報告されてきた angiogenic-osteogenic coupling とは異なり、血管と実質細胞間での連関制御機構は組織固有である可能性が示唆された。

論文紹介者: 東京歯科大学 保存修復学講座 大学院3年 五十嵐 章智