

第 292 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時： 2014 年 5 月 15 日(木) 18 時 00 分~19 時 30 分

場 所： 実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者： 溝口 利英 氏 (松本歯科大学総合歯科医学研究所硬組織疾患制御再建学部門・講師)

タイトル： 発生過程における骨髄間葉系幹細胞の起源

骨髄と、その周りを取り囲む骨組織は、間葉系および造血系細胞より構成される。軟骨細胞、脂肪細胞、そして骨芽細胞などの間葉系細胞は、生涯を通じて、間葉系幹細胞より、供給されると考えられている。一方、間葉系幹細胞は、造血系細胞の起源である、造血幹細胞の支持にも必要であることが、近年報告された(Nature, 2010: 829-834)。以上のことより、骨髄間葉系幹細胞は骨、および骨髄環境の恒常性を維持する中心的な役割を担うことが考えられる。これまで、骨髄間葉系幹細胞は、様々なマーカー分子を用いて同定、分取され、その機能解析が行われてきた。しかし、その発生過程における挙動、およびキャラクターについての詳細な報告は未だ見当たらない。

Osterix (Osx)は、骨組織で、骨芽細胞特異的に発現する転写因子であり、その遺伝子欠損マウスは、発生過程において骨形成不全を呈する(Cell, 2002: 17-29)。一方、Osx 遺伝子欠損マウスは、骨形成不全に伴い、骨髄環境も構築されないため、Osx と骨髄間質細胞との関係については未だ不明な点が多い。

我々は、タモキシフェンの投与依存的に、Osx 陽性細胞で Tomato 蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変マウス(Osx-cre^{Ert2}/flox-stop-flox-tdTomato)を作製した。このマウスでは、Osx 陽性細胞の子孫細胞も Tomato 陽性細胞として検出することができる。胎児、新生児、そして成体のそれぞれの時期のマウスにタモキシフェンを投与し、*in vivo*における Osx 発現細胞の細胞系譜解析を試みた。その結果、以下の事が明らかになった。① 胎児期における Osx 陽性細胞の子孫細胞は、骨芽細胞だけでなく、骨髄間質細胞としても認められた。一方、成長に伴いこれらの子孫細胞は減少した。② 新生児期における Osx 陽性細胞の子孫細胞も、骨芽細胞、および骨髄間質細胞として認められた。一方、骨髄間質細胞は成長に伴い増加し、その骨髄内での局在は、長期間 (~ 8 ヶ月間) 認められた。さらに、これらの骨髄間質細胞は、間葉系幹細胞の性質を有していた。③ 成体における Osx 陽性細胞は、一時的な骨芽細胞への寄与のみが認められた。以上の結果より、① Osx の発現は、マウスの発生時期依存的に3種類の間葉系前駆細胞で認められること、② 新生児期の Osx 陽性細胞は、成体における間葉系幹細胞の起源であることが明らかになった。

留学先: Ruth L. and David S. Gottesman Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine Research, Department of Cell Biology, Albert Einstein College of Medicine. (Dr. Paul Frenette Lab)