慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	臓器の発生・再生を司るangiocrineシグナルの解明
Sub Title	Angiocrine signaling regulating organogenesis and tissue repair
Author	久保田, 義顕(Kubota, Yoshiaki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	血管は生命の維持のために必須の構造物である。すなわち、肺で取り入れた酸素、腸管で吸収した栄養素を効率よく運ぶためのパイプラインとして、血管は全身の臓器の恒常性維持を支えている。ごく最近、この教科書的な血管の役割に加え、重要な生理的機能が示唆されている。それは血管内皮細胞由来のパラクライン因子が、血流にのって運ばれてくる酸素と独立して、何らかの形で組織の発生・再生に貢献するというものである。本研究では、硬組織、特に歯の発生におけるアンジオクラインシグナルの関与、詳細について解析が行われた。まず、これまで不可能とされてきた歯髄の血管構造について、従来の脱灰、免疫組織学的手法を改良し、その立体構造を単一細胞レベルで可視化に成功した。この可視化技術とシングルセルRNAシーケンシングにより、象牙芽細胞の成熟を促すとともに、リンなどの硬化に必要な成分を供給しているユニークな血管細胞集団である、periodontal tip-like endothelial cell (POTC)を見出した。実際、遺伝子改変マウスやメタボローム解析によりこのPOTCを欠失させると、象牙芽細胞の分化やリンの供給が正常に行われず、歯の発生・硬化に異常をきたすことをつきとめた。さらには、organ cultureの系を駆使し、POTCと歯の象牙芽細胞との相互作用においては、TGFbやPtnなどの分泌因子のやりとりが関与していること、つまり酸素供給とは別にアンジオクラインシグナルが関与することを見出した。将来的には、本研究で見出された細胞メカニズム、網羅的に同定された血管由来の象牙芽細胞成熟因子などの解析をさらに進めることによって、虫歯・歯周病により失われた歯の再生への応用が期待される。 In vertebrates, the vascular network develops throughout the body to meet tissue demands for oxygen and nutrients, and to secrete organotypic paracrine molecules, known as angiocrine factors, which drive cell differentiation and tissue morphogenesis (Potente et al 2011; Augustin and Koh 2017; Rafii et al 2016). The skeletal system consists of bones and teeth, both of which are hardened via mineralization to support daily physical activity and mastication. However, the precise mechanism for this process, especially how blood vessels contribute to tissue mineralization, remains incompletely understood. Here, we established an imaging technique to visualize the 3-D structure of the tooth vasculature at a single-cell level. Using this technique combined with single-cell RNA sequencing, we identified a unique endothelial subtype specialized to dentinogenesis, a process of tooth mineralization, termed periodontal tip-like endothelial cells. These capillaries exhibit high angiogenic activity and plasticity under the control of odontoblasts. In turn, these capillaries trigger odontoblast maturation. Moreover, metabolomic analysis demonstrated that these capillaries perform phosphate delivery required for dentinogenesis. Taken together, our data identified the fundamental cell-to-cell communications that orchestrate tooth formation, angiogenic–odontogenic coupling, a distinct mechanism compared to the angiogenic–osteogenic coupling in bones. This mechanism contributes to our understanding concerning the functional diversity of organotypic vasculature.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0037

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023 年 7 月 3 日

2022 年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	教授	補助額	1,500　千円
	氏名	久保田 義顕	氏名（英語）	Yoshiaki Kubota		

研究課題（日本語）

臓器の発生・再生を司る angiocrine シグナルの解明

研究課題（英訳）

Angiocrine signaling regulating organogenesis and tissue repair

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
久保田義顕（Yoshiaki Kubota）	医学部解剖学教室・教授
神山淳（Jun Kohyama）	医学部生理学教室・准教授
杉浦悠毅（Yuki Sugiura）	医学部医化学教室・講師

１．研究成果実績の概要

血管は生命の維持のために必須の構造物である。すなわち、肺で取り入れた酸素、腸管で吸収した栄養素を効率よく運ぶためのパイプラインとして、血管は全身の臓器の恒常性維持を支えている。ごく最近、この教科書的な血管の役割に加え、重要な生理的機能が示唆されている。それは血管内皮細胞由来のパラクライン因子が、血流にのって運ばれてくる酸素と独立して、何らかの形で組織の発生・再生に貢献するというものである。本研究では、硬組織、特に歯の発生におけるアンジオクラインシグナルの関与、詳細について解析が行われた。まず、これまで不可能とされてきた歯髄の血管構造について、従来の脱灰、免疫組織学的手法を改良し、その立体構造を単一細胞レベルで可視化に成功した。この可視化技術とシングルセル RNA シーケンシングにより、象牙芽細胞の成熟を促すとともに、リンなどの硬化に必要な成分を供給しているユニークな血管細胞集団である、periodontal tip-like endothelial cell (POTC)を見出した。実際、遺伝子改変マウスやメタボローム解析によりこの POTC を欠失させると、象牙芽細胞の分化やリンの供給が正常に行われず、歯の発生・硬化に異常をきたすことをつきとめた。さらには、organ culture の系を駆使し、POTC と歯の象牙芽細胞との相互作用においては、TGFb や Ptn などの分泌因子のやりとりが関与していること、つまり酸素供給とは別にアンジオクラインシグナルが関与することを見出した。将来的には、本研究で見出された細胞メカニズム、網羅的に同定された血管由来の象牙芽細胞成熟因子などの解析をさらに進めることによって、虫歯・歯周病により失われた歯の再生への応用が期待される。

２．研究成果実績の概要（英訳）

In vertebrates, the vascular network develops throughout the body to meet tissue demands for oxygen and nutrients, and to secrete organotypic paracrine molecules, known as angiocrine factors, which drive cell differentiation and tissue morphogenesis (Potente et al 2011; Augustin and Koh 2017; Rafii et al 2016). The skeletal system consists of bones and teeth, both of which are hardened via mineralization to support daily physical activity and mastication. However, the precise mechanism for this process, especially how blood vessels contribute to tissue mineralization, remains incompletely understood. Here, we established an imaging technique to visualize the 3-D structure of the tooth vasculature at a single-cell level. Using this technique combined with single-cell RNA sequencing, we identified a unique endothelial subtype specialized to dentinogenesis, a process of tooth mineralization, termed periodontal tip-like endothelial cells. These capillaries exhibit high angiogenic activity and plasticity under the control of odontoblasts. In turn, these capillaries trigger odontoblast maturation. Moreover, metabolomic analysis demonstrated that these capillaries perform phosphate delivery required for dentinogenesis. Taken together, our data identified the fundamental cell-to-cell communications that orchestrate tooth formation, angiogenic-odontogenic coupling, a distinct mechanism compared to the angiogenic-osteogenic coupling in bones. This mechanism contributes to our understanding concerning the functional diversity of organotypic vasculature.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
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.	Coupling of angiogenesis and odontogenesis orchestrates tooth mineralization in mice	J Exp Med	2022
Ando T, Tai-Nagara I, Sugiura Y, Kusumoto D, Okabayashi K, Kido Y, Sato K, Saya H, Navankasattusas S, Li DY, Suematsu M, Kitagawa Y, Seiradake E, *Yamagishi S, *Kubota Y.	Tumor-specific inter-endothelial adhesion mediated by FLRT2 facilitates cancer aggressiveness.	J Clin Invest	2022