



TOHOKU  
UNIVERSITY

報道機関 各位

平成 29 年 3 月 28 日

東北大学大学院歯学研究科

## マウスの切歯が伸び続けるメカニズムを解明

- 歯の再生への応用に期待 -

### 【研究概要】

東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野の福本敏教授らのグループは、九州大学大学院歯学研究院の吉崎恵悟助教との共同研究により、マウスの切歯（前歯）が伸び続けるメカニズムを解明しました。

ヒトの歯は一度形成されると、二度と再生することはありませんが、マウスなどのげっ歯類<sup>注1</sup>の切歯は歯が磨耗し削れても、一生涯伸び続けることができます。これはマウスの切歯の根元に幹細胞が存在し、この細胞が継続的にエナメル質を形成する細胞を供給することができるためですが、そのメカニズムは明らかではありませんでした。

本研究は細胞外マトリックスの1つであるネフロネクチンが、歯の上皮細胞に発現し、上皮幹細胞からエナメル質を形成する細胞に変化させることを見いだした初の報告であり、本研究成果は歯の再生技術の開発に大きく貢献することが期待されます。本研究の成果は平成 29 年 3 月 27 日に英科学雑誌、*Scientific Reports* 誌電子版に掲載されました。

### 【研究のポイント】

- 細胞外マトリックスの1つであるネフロネクチンが歯の上皮細胞に発現し、マウス切歯の上皮幹細胞からエナメル質を形成する細胞を誘導する。
- ネフロネクチンの発現制御により、歯の上皮幹細胞の維持および増殖を制御することで、歯の再生に必要な細胞の大量調整が可能となる。

### 【研究内容】

ヒトの歯は、乳歯および永久歯ともに妊娠期間中にその形成がスタートし、口腔上皮の一部がエナメル質を形成するエナメル芽細胞<sup>注2</sup>に分化することで歯の形成が行なわれます。歯の形成の初期段階においては、歯胚内に Sox2<sup>注3</sup> 陽性の上皮幹細胞が存在しており、この細胞が分裂することで細胞数が増加し歯が大きくなります。この Sox2 陽性細胞は、歯の発生過程において消失してしまうため、ヒトの歯は一度形成されると、二度と再生することはありません。

一方、マウスなどのげっ歯類の切歯（前歯）は、Sox2 陽性の上皮幹細胞が歯の根元の部分に存在し、この細胞がエナメル質を形成する細胞を一生涯供給し続けるため、歯が磨耗し削れても伸び続けることができます。

私たちは、歯の発生に関わる分子群の網羅的な解析から、細胞外マトリックスの1つであるネフロネクチンが、歯の発生段階に強く発現していることを見いだしました。歯の発生の初期段階においては、マウスの切歯および臼歯の何れの歯胚においても、Sox2 陽性の幹細胞が存在しております。ネフロネクチンは、このSox 陽性細胞においては発現が認められず、またネフロネクチンが発現している上皮細胞において、Sox2 の発現が消失していることを見いだしました（図 1）。また一生涯伸び続けるマウスの切歯の根元の部分において、Sox 陽性細胞が多く存在している領域が存在しているが、Sox2 陽性細胞から分化した細胞の領域においては、ネフロネクチンが発現し、それと同時に Sox2 陽性細胞が消失していました。このことから、ネフロネクチンが、Sox2 発現を制御している可能性が示唆されました。そこで、臼歯歯胚の器官培養技術を用いて、ネフロネクチンの遺伝子発現を抑制すると、本来 Sox2 が発現していない領域においても、Sox2 陽性細胞が認められました（図 2）。また、ネフロネクチンが、どのような分子機構で Sox2 の発現制御を行なっているか検討した結果、ネフロネクチン蛋白の前半部分に存在する EGF 類似領域を介して、EGF 受容体<sup>注4</sup>を活性化し、その下流分子である Akt を活性化することで Sox2 の発現を制御していることが明らかになりました。このようなネフロネクチンの Sox2 発現制御に関しては、他の細胞外マトリックスである I 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンでは認められませんでした。このことから、ネフロネクチンは、Sox2 陽性細胞からエナメル質形成細胞への分化を特異的に制御しており、マウス切歯の根元でのネフロネクチン発現が無いことが、歯が伸び続けることを可能にしていることが示唆されました。

この研究成果により、歯の再生に必要な上皮幹細胞の大量調整と分化誘導が可能となることが期待され、歯の再生技術の開発に大きく貢献することが期待されます。

#### 【用語説明】

- 注1. げっ歯類：ネズミ、リスなどが含まれ、現在哺乳類で最も繁殖しているグループであり、全哺乳類の半数の種類を占めると言われている。伸び続ける前歯を持つのが特徴である。
- 注2. エナメル芽細胞：外胚葉由来の上皮細胞から分化して形成される細胞。エナメル基質と呼ばれるマトリックスを分泌し石灰化することで、生体内で最も硬いエナメル質を形成する。
- 注3. Sox2：幹細胞のマーカーの1つ。iPS 細胞の作成の際にも使われる。
- 注4. EGF 受容体：上皮成長因子の受容体。細胞の増殖などに関与し、抗がん剤の標的分子にもなっている。

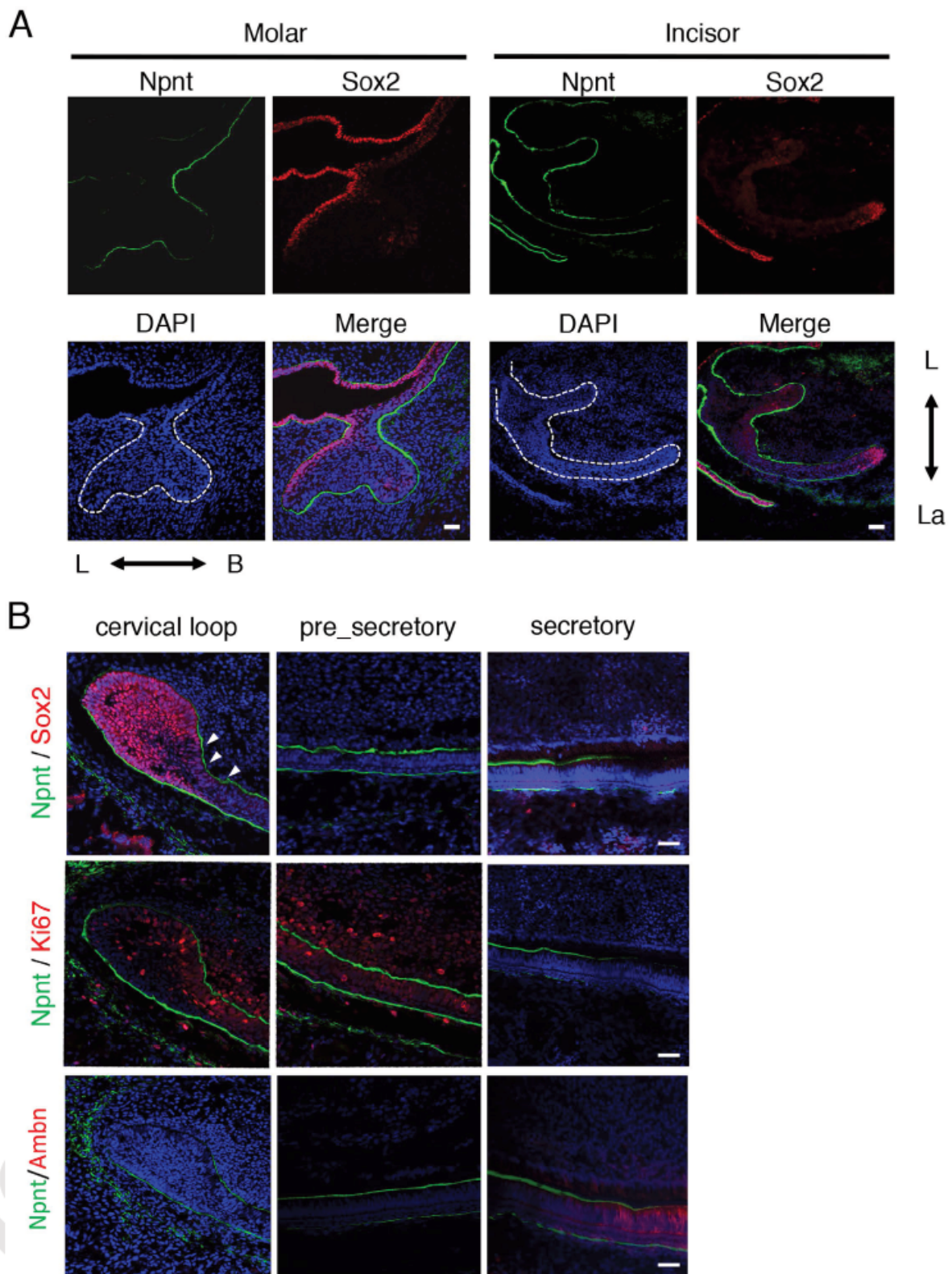


図 1. 歯の発生段階でのネフロネクチン (Npnt) および Sox2 の発現  
 (A) ネフロネクチンは、臼歯および切歯の基底膜に存在するが、Sox2 陽性細胞が存在する部分には発現しない。(B) Sox2 陽性細胞は、切歯において根元の部分に発現するが、分化とともに Sox2 陽性細胞が減少し、ネフロネクチンの発現は増加する。アロブラスチン (Ambn) は、エナメル芽細胞の分化マーカー。

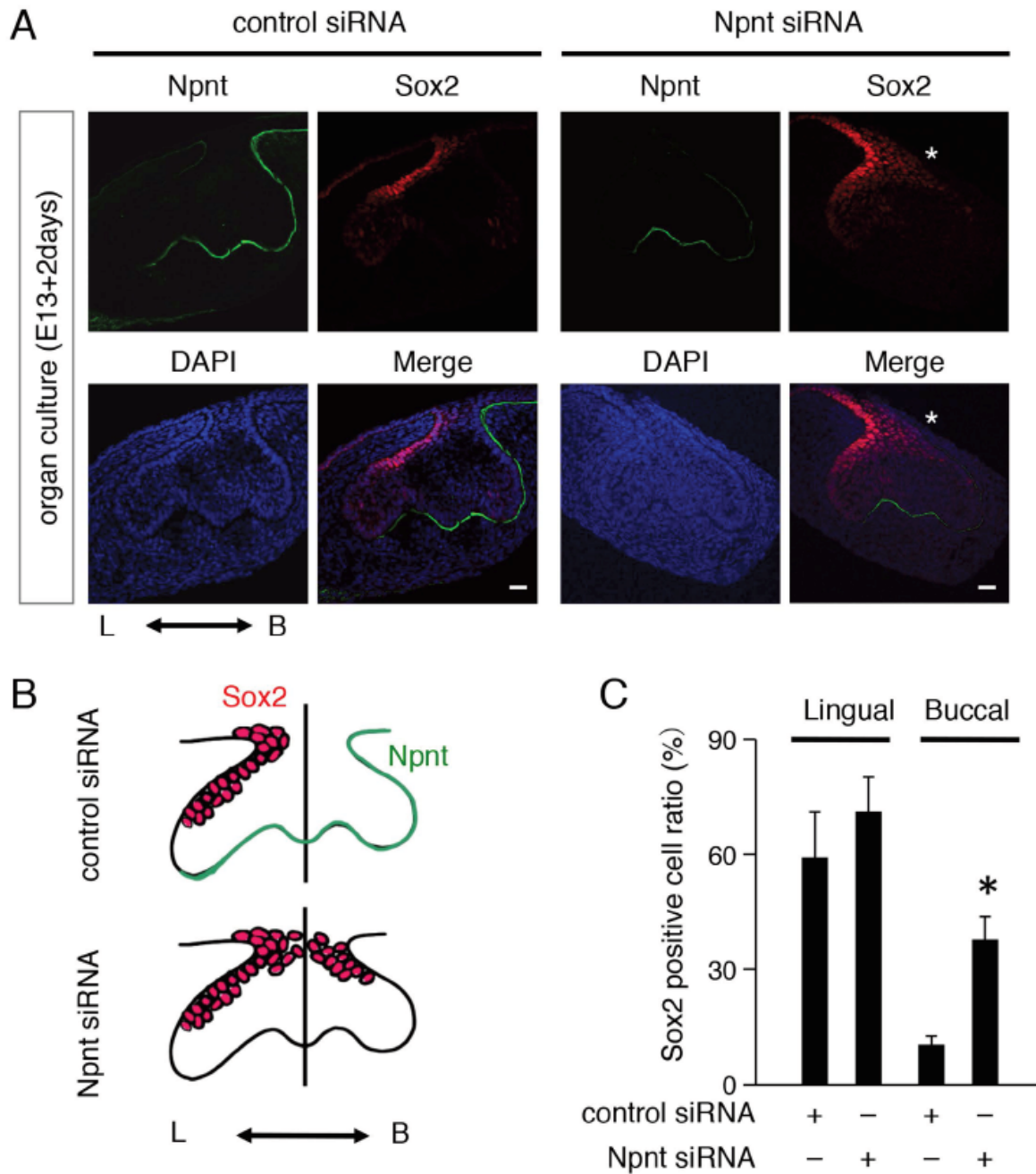


図 2. 歯胚器官培養におけるネフロネクチンの発現抑制

(A) 臼歯歯胚の器官培養にネフロネクチンの発現抑制の為の siRNA を添加。ネフロネクチンの発現が減少した領域に、Sox2 陽性細胞が出現。(B) ネフロネクチン発現抑制実験の結果の模式図。(C) 器官培養においてネフロネクチンの発現を抑制すると、優位に Sox2 陽性細胞の増加が認められる。

【論文題目】

**Title:** Nephronectin plays critical roles in Sox2 expression and proliferation in dental epithelial stem cells via EGF-like repeat domains.

**Authors:** Chieko Arai, Keigo Yoshizaki, Kanako Miyazaki, Kan Saito, Aya Yamada, Han Xue, Keita Funada, Emiko Fukumoto, Naoto Haruyama, Tsutomu Iwamoto, Ichiro Takahashi, Satoshi Fukumoto

**Journal:** Scientific reports

**Published date:** March 27, 2017

日本語タイトル：ネフロネクチンは、EGF-類似領域を介して歯原性上皮幹細胞の Sox2 発現と細胞増殖の制御に重要な役割を演じている。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科  
小児発達歯科学分野  
教授 福本 敏 (ふくもと さとし)  
電話：022-717-8380  
E-mail: fukumoto@dent.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科  
総務係  
堀田 さつき (ほりた さつき)  
電話：022-717-8244  
E-mail: den-syom@grp.tohoku.ac.jp