

### 1-3 歯の形態形成に関する研究グループ

#### 1-3-7 歯と歯周組織の形態発現に関わる制御機構

##### <研究概要>

エナメル質形成に関わる遺伝子についての成果は、第一にエナメル質形成に関わる転写調節因子特に誘導性の因子で AP-1 とその関連タンパク質の形成段階依存性の発現を解析し、エナメル質形成の初期には ATF2 が成熟期には c-Jun などが重要で co-activator の CBP も関与していることを示すことができた。第二にエナメル芽細胞のアポトーシスに関する研究においては、コルヒチンは通常アポトーシスを起こさない基質形成期エナメル芽細胞にアポトーシスを引き起こす原因となること、エナメル芽細胞はアポトーシスの原因となりうる Fas 抗原を一貫して発現しているが、この Fas は実際にはアポトーシスの誘導を引き起こさないことを明らかにすることができた。第三にエナメル芽細胞によるエナメル質の石灰化機構の解明に関して、細胞の CaATPase の局在を形質膜の PMCA と小胞体膜の SERCA に注目し、調べた結果は基質形成期と成熟期のエナメル芽細胞で PMCA と SERCA2 の二つのカルシウム ATPase が局在していることを明らかにしてきた。第四にエナメル器と歯髄の樹状細胞とマクロファージに関して内在性のシステインプロテアーゼインヒビターであるシスタチン C を発現していることを明らかにした。また、歯の形態形成におけるストレスタンパク質発現の機能的意義について検索し、同タンパク質が歯の形態形成の時期に対応して特異的な発現パターンを示すことを明らかにした。このタンパク質は酵母や大腸菌から哺乳動物細胞に至るまで、生物が高温など危険な環境に曝されると生合成が著しく促進される一群のタンパク質で、ストレスによる損傷からの自身の防御と修復に関与することが知られている。本プロジェクトにより、分化したエナメル芽細胞や象牙芽細胞がこのストレスタンパク質の一つ (HSP-25) をもつことが明らかになり、当該細胞機能発現に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに、細胞増殖パターンとの相関を検索すると歯の構成細胞の増殖から分化のスイッチにも HSP-25 が重要な役割を果たすことが明らかになった。

##### <得られた知見>

エナメル質形成に関わる広範な研究から多くの知見が得られ、エナメル質形成の初期には ATF2 が成熟期には c-Jun などが重要で co-activator の CBP も関与していること、エナメル芽細胞はアポトーシスの原因となりうる Fas 抗原を一貫して発現しているが、この Fas は実際にはアポトーシスの誘導を引き起こさないこと、基質形成期と成熟期のエナメル芽細胞で PMCA と SERCA2 の 2 つのカルシウム ATPase が局在していることを示す知見を得たが、特に樹状細胞またはマクロファージが上皮幹細胞をふくむ未分化細胞の維持に関わっている可能性が示唆され、エナメル器の増殖期の場所である apical bud でもシスタチン C 陽性細胞の存在が明らかにされたことは歯の形態形成に関する幹細胞の研究と関連するが、このように研究ユニット間での新しいテーマの創生は共同研究の観点からも非常に重要で、すぐれた点であるといえよう。

ストレスタンパク質の一つ (HSP-25) の研究では、分化したエナメル芽細胞や象牙芽細胞がこのこのタンパク質を持ち、機能発現に重要な役割を果たし、細胞増殖パターンとの相関を検索すると歯の構成細胞の増殖から分化のスイッチにも HSP-25 が重要な役割を果たすことが明らかになった。