

1-3-8 歯の形態形成に関する幹細胞の基礎的研究

<研究概要>

歯の形態形成における幹細胞の存在とその部位についての研究では、ゲッ歯類の常生歯（切歯）において終生、歯の形成細胞を供給する場として、Apical bud を組織型幹細胞のニッチと位置づけ、その形態学的研究と分子生物学的研究を行った。幹細胞ニッチは幹細胞の特性を維持するためのシグナルを提供している微小環境と考えることができる。一方、臼歯歯根領域の研究においては生後歯胚、特に歯根形成を研究するために好適な器官培養系の開発を行い、これを用いてマウス下顎第一臼歯で歯根伸長のメカニズムの検討を行った。その結果、ヘルトビッチの上皮鞘（HERS）の伸長は細胞増殖が重要な役割を果たすことが分かった。さらにこの際 HERS の内エナメル上皮に比べて、外エナメル上皮の方が各ステージとも高い分裂指数（MI）を示した。HERS は組織化学的検索において IGF-I receptor を持つことから、歯根形成初期の HERS の伸長は IGF-I が制御因子のひとつであること、外エナメル上皮の細胞増殖が重要な働きをしていることが分かった。外エナメル上皮は HERS の伸長の際に、HERS の長さを維持するために、細胞の供給源としての役割を担っている可能性が考えられた。

<得られた知見>

幹細胞ニッチは幹細胞の特性を維持するためのシグナルを提供している微小環境と考えることができるが、ゲッ歯類の常生歯の場合、終生、歯の形成細胞を供給する場として apical bud を組織型幹細胞のニッチと位置づけることができた。そして、apical bud の形態学的研究を分子レベルの研究と対比させながら、シグナルセンターとしてのエナメルノットとその周囲に存在する FGF-10 の発現様式が形態決定に重要であることを明らかにした。歯根形成においては多面的な作用を持つ因子として知られてる IGF-I は、歯根形成後半にはヘルトビッチ上皮鞘（HERS）の伸長と基質形成に対しても促進作用を持つデータが得られつつある。歯種の決定機構については、マウス遺伝子と相同の *Suncus* 遺伝子をクローニングして配列を決定し、*sFgf8*, *sBmp4*, *sShh* として DDBJ に登録し、それぞれの遺伝子の発現様式を比較したところ、E14 以後変化が見られたが、上顎と下顎では発現領域が異なることがわかった。このように種間での違いを詳細に調べることは多くの動物実験が行われるなかで、ヒトの歯の形態形成の特異性を明らかにする点で重要である。