

2017
Feb
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

転写制御因子 SIX1 は歯根膜細胞の増殖を制御する - 歯周組織の再生医療へ向けて

自治医科大学歯科口腔外科 河崎立樹先生 と分子病態治療研究センター細胞生物研究部 高橋将文講師、川上潔教授らは、歯根膜における転写制御因子 SIX1 タンパク質の役割を明らかにしました。河崎氏に *Development, Growth & Differentiation* 誌 (58: 530-545, 2016) に掲載された本研究の経緯や意義をうかがいました。

Q1. 歯や歯周組織の成り立ちについて教えてください。

歯の組織は胎児期の口腔上皮の一部が肥厚した歯堤と、それを取り囲む神経堤由来の間葉細胞に由来します (図 a)。上皮間葉相互作用により歯胚 (歯の原基) が形成され、エナメル器と呼ばれる上皮性の組織からはエナメル質を産生するエナメル芽細胞、歯乳頭と呼ばれる間葉性の組織からは象牙質を産生する象牙芽細胞、および歯髄の細胞が形成されます (図 a, b)。一方、歯胚を取り囲む歯小囊細胞からは、歯槽骨、セメント質を産生するセメント芽細胞、および線維芽細胞などの歯周組織を構成する細胞種が分化します (図 a-c)。歯槽骨と歯の間の歯根膜 (歯周靭帯) は主に歯根膜線維芽細胞とコラーゲンなどの細胞外基質からなり、歯を歯槽骨につなぎ止める役割を担っています。

Q2. 歯の再生医療や歯の幹細胞について教えてください。

歯の病気というと齲蝕 (むし歯) を連想なさる方が多いのですが、歯を失う最大の原因は歯周組織が喪失する歯周病です。また、一度歯周病で失われた歯周組織は二度と再生しません。したがって、「歯を大切に」というキャッチフレーズは良く耳にしますが、実はそれを支える歯周組織を維持することが、歯の健康には極めて重要です。歯の再生医療として、失われた歯や歯周組織を丸ごと作り出し生体に移植することが考えられます。現時点では、iPS 細胞からエナメル芽細胞や象牙芽細胞などを作り出すことができますが、別々に作製した歯の組織から機能的な歯を再構成することは未だできません。一方で、歯周組織の再生のために、生体にもともと存在する組織幹細胞を利用する試みも進んでいます。歯根膜には、間葉系幹細胞様の形態をもち、旺盛な増殖能と多分化能を有する歯根膜幹細胞が存在します (図 c, d)。単離した歯根膜幹細胞を損傷した部位に移植することにより失われた歯周組織が再生することが報告されています。したがって、歯根膜幹細胞やそれらを取り囲む歯根膜線維芽細胞の増殖・分化の制御機構を解明できれば、単離した幹細胞を移植用に大量調製することや、移植後の分化の方向をコントロール出来る可能性があります。

Q3. 今回どのような研究成果が得られたのですか？

転写制御因子 SIX1 は、内耳 (ニュースレター2015, 11月特別号参照) や嗅上皮、骨格筋、腎臓などの器官発生に重要な役割を果たす事が報告されています。高橋らによって、マウス胎仔の歯根膜前駆細胞 (歯小囊細胞) において *Six1* が発現することが報告されていましたが、生後マウスの歯周組織や歯根膜幹細胞を含むヒト培養歯根膜細胞における SIX1 の局在や SIX1 の機能についてはわかっていませんでした。そこで、本研究では、1) マウス歯根膜における SIX1 の発現解析、2) *Six1* ノックアウトマウスの解析、さらに 3) ヒト培養歯根膜細胞における SIX1 の発現解析と SIX1 ノックダウン実験を行いました。マウス歯根膜細胞では、SIX1 は増殖が盛んな時期までは高い発現を示すものの、歯根の完成に伴ってその発現レベルが低下していました。*Six1* ノックアウトマウスでは、生まれる直前の歯根膜前駆細胞 (歯小囊細胞) の増殖率が低下していました。SIX1 はヒト培養歯根膜細胞でも検出され、SIX1 ノックダウンにより細胞増

殖率が低下しました。SIX1 が欠損すると細胞増殖が顕著に低下する事から、SIX1 がマウス歯根膜前駆細胞やヒト培養歯根膜細胞において正の増殖制御分子の1つであることがわかりました。

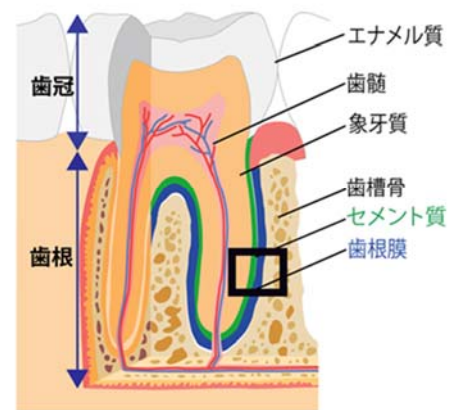
Q4. 今後どのような展開が考えられますか？

今後の展開として、SIX1 標的配列の同定や SIX1 と協調的に働く因子を同定し、SIX1 を起点とした転写制御ネットワークや細胞周期調節機構を解明したいと考えています。また、SIX1 の欠損やそれに伴う転写制御ネットワークの変化が歯根膜幹細胞の多分化能に影響を与えるのかどうかを明らかにすることにより、歯周病治療における組織幹細胞調整法の改善や、iPS 細胞から歯根膜幹細胞を効率的に作り出す技術の開発にもつながると期待しています。

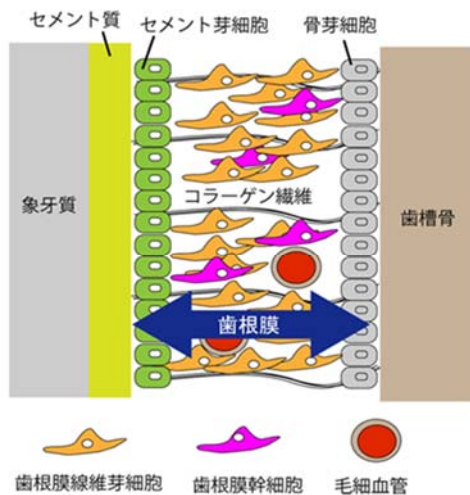
(a) 歯胚の発生



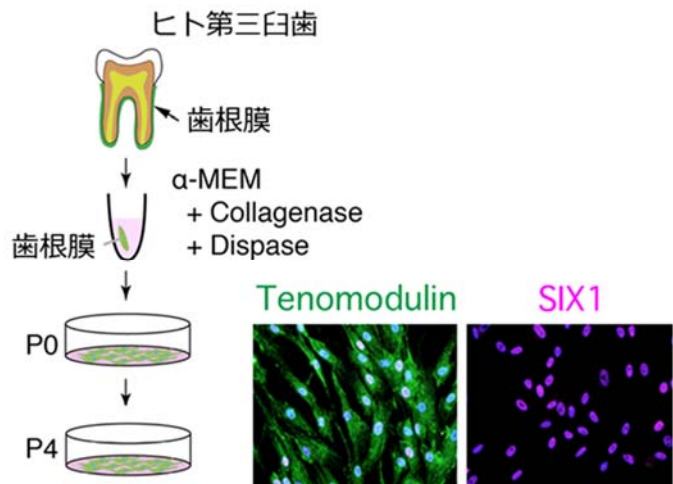
(b) 歯と歯周組織



(c) 歯周組織の細胞種と組織構築



(d) 歯根膜細胞の単離とSIX1発現



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ