

Title	Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development.(Abstract_要旨)
Author(s)	Togo, Yumiko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-01-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/218004
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏 名	東郷 由弥子
論文題目	Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development (歯の発生における USAG-1 と RUNX2 の拮抗作用)		
(論文内容の要旨)			
<p>ヒトの歯は臼歯以外一度だけ生え替わる二生歯性であり、厳密に歯数制御されている。歯数制御による歯の再生医療を目指して、過剰歯を有する種々の遺伝子欠損マウスの解析により、過剰歯の発症メカニズムを明らかにしてきた。また、ヒトにおいても同様の過剰歯発症メカニズムが想定された非症候群性の多発性過剰歯症例を見出した。BMP の拮抗分子である Usag-1 遺伝子 (<i>Sostdc1</i>) の欠損マウスにおいては、本来ならアポトーシスにより退化消失する痕跡的乳切歯が残り、過剰歯として萌出することを確認している。</p> <p>一方、RUNX2 は過剰歯を有する鎖骨頭蓋異形成症の原因遺伝子であるが、近年、RUNX2 遺伝子の変異が先天性無歯症の原因となることも報告された。Runx2 遺伝子欠損マウスでは、後続歯になる能力を持った lingual bud の形成とともに歯の発生が停止することが報告され、無歯症モデルマウスの一つである。そこで Usag-1 と Runx2 は相乗的もしくは拮抗的に作用し、歯数制御に関与するという仮説を立てて検証した。</p> <p><i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>マウス、<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{+/+}</i>マウス、<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}</i>マウス、野生型マウスの胎生15日と生後0日の頭部の切片のHE染色により歯胚、歯の形態について検討し、3つの結果を得た。</p> <p>1、<i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>は歯の発生が遅延、途中で停止するが、<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}</i>では、野生型と同等の発生過程へと回復または<i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>よりも発生過程が進んだ。このことから、<i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>で<i>Sostdc1</i>の発現を抑制することは歯の発生過程を回復することができることがわかった。</p> <p>2、<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}</i>では、過剰歯の形成を認めなかったことから、<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{+/+}</i>で、Runx2の発現を抑制することは過剰歯の形成を抑制することがわかった。</p> <p>3、<i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>では上顎切歯・臼歯にlingual budを形成するが、<i>Sostdc1^{-/-}/Runx2^{-/-}</i>では発現率が減少したことから、<i>Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}</i>で<i>Sostdc1</i>の発現を抑制することはlingual budの形成を抑制することがわかった。</p> <p>近年、Sox2はマウスの切歯の歯原性上皮幹細胞内に発現し、多能性を維持することに重要な役割を果たしていることが報告されたため、痕跡的乳切歯やlingual budの形成に歯原性上皮幹細胞が関与していると仮説を立てて、胎生12~15日のマウスの頭部のSox2による免疫染色を行った。Sox2はlingual budに多く発現し、痕跡的乳切歯の歯胚には発現しなかった。Sox2はlingual budの形成関与していることがわかった。</p> <p>以上より、<i>Sostdc1^{-/-}</i>により <i>Runx2^{-/-}</i>の表現型が回復し、<i>Runx2^{-/-}</i>により <i>Sostdc1^{-/-}</i>の表現型が回復することから、マウスの歯数制御において <i>Sostdc1</i> と <i>Runx2</i> は拮抗的に作用することが示唆された。このことは先天性無歯症モデルマウス(<i>Runx2^{-/-}</i>マウス)と過剰歯モデルマウス(<i>Sostdc1^{-/-}</i>マウス)を交配するこ</p>			

とによって歯の形成が回復することを示した。Runx2 は歯原性上皮内の Sox2 陽性分化と増殖を抑制し、Runx2 の発現は Sostdc1 と別の経路の BMP シグナルによって誘導されると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

Runx2 遺伝子欠損マウスでは、後続歯になる能力を持った lingual bud を形成するが歯の発生が停止する。一方、Usag-1 遺伝子 (*Sostdc1*) 欠損マウスは退化消失する痕跡的乳切歯が過剰歯として萌出することが報告されている。今回、歯の発生過程において Usag-1 と Runx2 は相乗的もしくは拮抗的に作用し、歯数制御に関与するという仮説を立て検証した。

*Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}*で *Sostdc1* の発現を抑制すると歯の発生過程を回復することができ、また *Sostdc1^{-/-}/Runx2^{+/+}*で *Runx2* の発現を抑制すると過剰歯の形成が抑制された。さらに *Sostdc1^{+/+}/Runx2^{-/-}*で Usag-1 の発現を抑制すると lingual bud の形成が抑制された。

また、Sox2 はマウスの切歯の歯原性上皮幹細胞内に発現し、多能性を維持することに重要な役割を果たしているが、今回 lingual bud にも Sox2 の発現が確認されたため、Sox2 は lingual bud の形成に関与していることがわかった。

以上より、マウスの歯数制御において Usag-1 と Runx2 は拮抗的に作用することが示唆された。

ヒトにおいても RUNX2 遺伝子の変異が先天性無歯症の原因になると報告されており、本研究は歯数制御の分子機構の解明に貢献し、今後、先天性無歯症の治療、歯の再生医療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 12 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降