

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10182

研究課題名(和文) 上顎正中過剰歯の発生メカニズムの解明

研究課題名(英文) Study for investigating mechanisms of mesiodens formation

研究代表者

川崎 勝盛 (kawasaki, katsushige)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40529640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：過剰歯の発生率は、アジア人では3%程度であり、その内の90%以上が上顎正中部の過剰歯である。これは、上顎正中部では他の部位には見られない過剰歯好発のメカニズムがあることを示唆しているが、未だそのヒントすら得られていない。我々は一次繊毛の構成タンパクの1つであるOfd1を神経堤由来細胞特異的に欠損させたマウスにおいて、上顎正中部に過剰歯があることを見出した。本研究は、このマウスの解析により、上顎正中過剰歯の発生過程を解明を目的とする。解析の結果、正中過剰歯の形成には、X染色体の不活性化によるOfd1のモザイク発現とそれによって生じるShhシグナルの発現の変化が関係している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、今まで報告の無い過剰歯モデルマウスの解析により、上顎正中過剰歯の発生過程の解明を目的とした独創性の高い研究である。解析の結果、正中過剰歯の形成には、X染色体の不活性化によるOfd1のモザイク発現とそれによって生じるShhシグナルの発現の変化が関係している可能性が示唆された。このことは、上顎正中過剰歯発生メカニズムのみならず線毛病の一種であるOrofaciодigital syndromeの病態解明の一助となる可能性がある。またX染色体の不活性化が上顎過剰歯発生に関わっていることは、X染色体上にある遺伝子の異常による病態形成の解明の足掛かりになると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The incidence of excessive teeth is about 3% in Asians, and more than 90% of these excessive teeth are in the median maxilla. This suggests that there is a mechanism of excessive tooth development in the median maxilla that is not seen in other parts of the body, but we have not yet obtained even a hint of this mechanism. We found that mice lacking Ofd1, a component protein of primary cilia, specifically in neural crest-derived cells had excessive teeth in the median maxilla. The purpose of this study is to elucidate the developmental process of median maxillary excessive teeth by analyzing these mice. The analysis suggested that the formation of median excessive teeth may be related to mosaic expression of Ofd1 due to inactivation of the X chromosome and the resulting changes in Shh signaling expression.

研究分野：組織発生学

キーワード：一次繊毛 過剰歯

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

過剰歯は、永久歯の萌出障害や、咬合不全、歯列不正、発育障害など多岐にわたる障害を引き起こす可能性があるため、一般的には、小児期に麻酔下での抜歯や歯科矯正治療を行う。また、原因は症候性にも非症候性にもみられ、未だ原因は明らかではない。そのために、事前に過剰歯の出現を予見することは不可能であり、レントゲンなどの画像診断で初めて認識されることから、患者の負担は大きい。さらに、過剰歯の発生率は、アジア人では3%程度であり、その内の90%以上が上顎正中部の過剰歯である。これは、上顎正中部では他の部位には見られない過剰歯発生のメカニズムがあることを示唆しているが、未だそのヒントすら得られていない。このメカニズムを解明できれば、上顎正中過剰歯の発症を予防或いは予見することで、将来的な過剰歯抜歯並びに歯科矯正治療の負担を最小限または回避を可能にし、小児の一般的な歯科検診などの診査項目などへ反映させる可能性も考えられる。そのため、過剰歯発生メカニズム解明の社会的意義は大きい。我々は、一次繊毛の構成タンパクの1つであるOdf1を神経堤由来細胞特異的に欠損させたマウスのヘテロ接合体において、上顎正中部に過剰歯があることを見出した。このマウスの解析により、これまで適切なモデルマウスがないことから不明であった過剰歯の発生過程を解明できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、上顎正中部に歯胚様の構造物を持つ遺伝子改変マウスを組織学的・分子生物学的に網羅的に解析することにより、上顎正中過剰歯の発生メカニズムを明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

一次繊毛の構成タンパクの一つであるOdf1を神経堤由来細胞特異的に欠損させたマウス(過剰歯モデルマウス)を作成し、上顎正中部の詳細な組織解析、3Dイメージ解析により、過剰歯の形成時期の特定、過剰歯の位置や形態を明らかにする。

#### 野生型と過剰歯モデルマウス

モデルマウスの正中過剰歯歯胚形成期における上顎正中部特異的に発現する分子の特定を免疫染色並びにqPCRにて行う。過剰歯モデルマウスでの遺伝子変化の検索を行う。野生型と比較して大きく変動の認められた分子に関しては、in situ hybridization、免疫染色、western blot法にて、発現位置とタンパクレベルをさらに確認する。

### 4. 研究成果

Odf1は、X染色体上にあることからX染色体の不活性化(図1)が起こる。そのため、ヘテロ接合体は、正常なOdf1遺伝子を持つ細胞とOdf1遺伝子を

図1: X染色体の不活性化

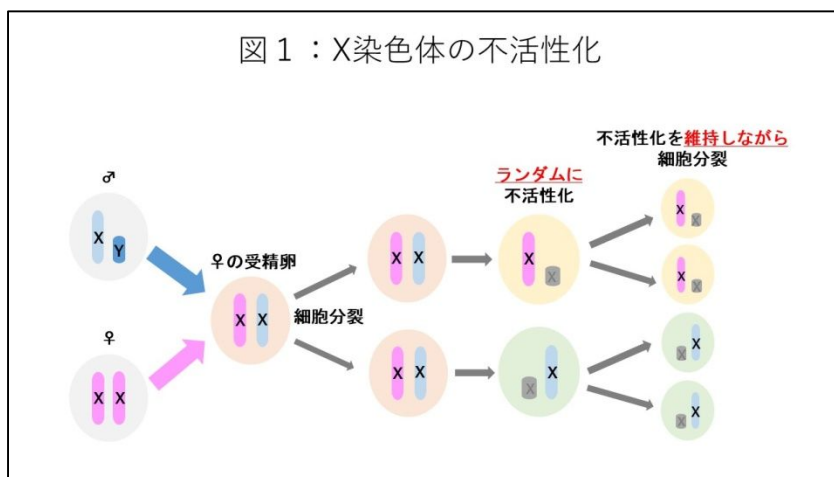
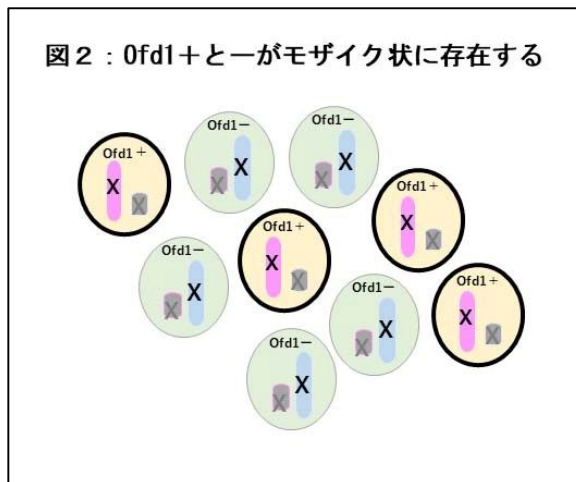


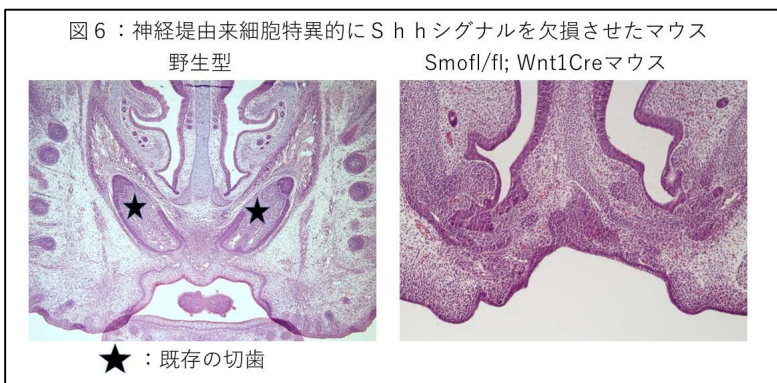
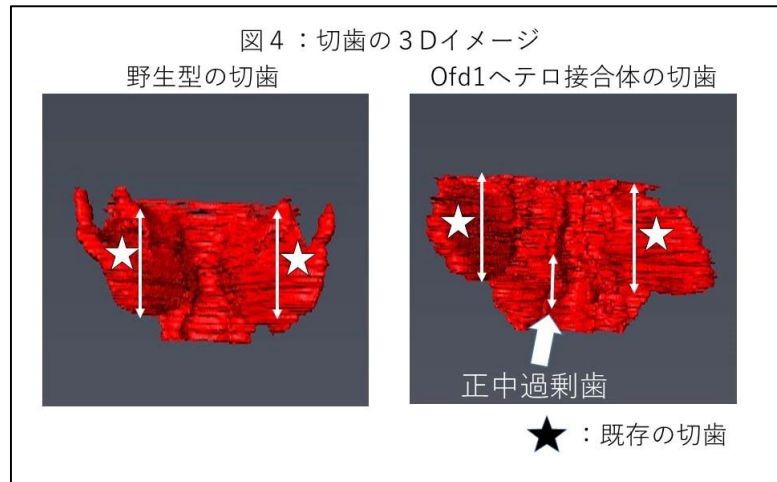
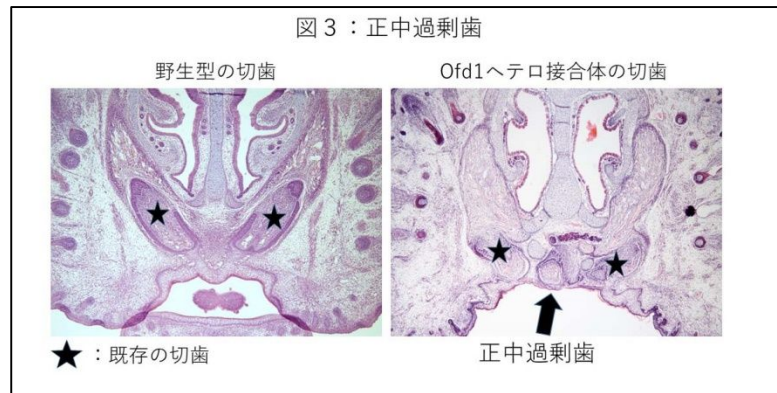
図2: Odf1+と-がモザイク状に存在する



完全に欠損させた細胞がモザイク状になって存在している。(図2)我々は、一次繊毛の構成タンパクの1つである *Odf1* を神経堤由来細胞特異的に欠損させたマウスのヘテロ接合体において、上顎正中部に過剰歯があることを見出した。(図3) これまで上顎正中過剰歯モデルマウスの報告はなく、これが唯一のモデルマウスになる可能性を示唆している。H & E 染色にて染色された切歯部の全ての画像を取り込み、切歯部の形態をトレースした後再構築し、3D画像を作成した。正中部の過剰歯は、既存の上顎切歯と比較して、サイズが小さく、歯冠の位置が既存の切歯と比較して前方に位置しており、形態も異なっていた。(図4)

*Shh* シグナルは、歯の発生に非常に深く関わっていることが知られている。通常、歯の形成時期には、歯胚領域に *Shh* シグナルが発現する。図5の野生型に示すように、E11.5日齢(歯胚上皮の陥入時期)では、上顎正中部の上皮の肥厚している部位に *Shh* シグナルが発現する。しかしながら、*Odf1* ヘテロ接合体では、*Shh* シグナルの発現が分断していた。さらに、正中部に異所性に *Shh* シグナルの発現を認めた。図6に示すように、*Shh* シグナルが歯の形成に関わる神経堤由来細胞で欠損すると、歯胚の

形成が阻害される。*Odf1* はX染色体の不活性化により、*Odf1* が正常に発現する細胞と *Odf1* が欠損する細胞の2種類がモザイク状になる。このことから、一次繊毛上で機能している *Shh* シグナルの発現も図5のようにモザイク状になり、それにより歯胚の形成も分断され、上顎正中過剰歯が形成されるという可能性が示唆された。以上のことから、正中過剰歯の形成には、X染色体の不活性化による *Odf1* のモザイク発現とそれによって生じる *Shh* シグナルの発現の変化が関係している可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川崎勝盛
2. 発表標題 顎顔面の発生過程における一次線毛の機能解明
3. 学会等名 第5回共用設備基盤センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	前田 健康 (Maeda Takeyasu)  (40183941)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	
研究分担者	大峽 淳 (Ohazama Atsushi)  (40266169)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------