

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791347
 研究課題名（和文） 異形歯性歯列のパターン形成における FGF シグナルと BMP シグナルの拮抗的な役割
 研究課題名（英文） Antagonistic effects between FGF and BMP signalings on patterning of the mammalian heterodont dentition
 研究代表者
 山中 淳之（YAMANAKA ATSUSHI）
 鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
 研究者番号：80343367

研究成果の概要：

ヒトを含め哺乳類の歯列には、切歯、犬歯、小臼歯、大臼歯の歯種の分化（異形歯性）が見られるが、歯列の異形歯性を決定する分子メカニズムはほとんど分かっていない。そこで、全ての歯種をそろえた食虫類の実験動物スンクスを使って、哺乳類の歯列における歯種の分化を決定する分子メカニズムを探究した。まず、スンクス胚の口腔上皮、歯胚上皮の3次元形状をコンピューター上で再構築し、スンクスの歯列の発生を形態学的に詳細に追跡した。その結果、上下顎における各歯種の形成領域が明らかになった。上顎の切歯形成領域は、前頭鼻突起と上顎突起の癒合部をまたがって広がっていた。次に、スンクス胚から *Shh*, *Bmp4*, *Fgf8*, *Msx1*, *Barx1* などの遺伝子をクローニングし、それらの発現パターンを解析した。その結果、上下顎ともに、歯列形成開始前の *Bmp4/Msx1* の発現ドメインが将来の切歯形成領域に、*Fgf8/Barx1* の発現ドメインが将来の小臼歯と大臼歯の形成領域に対応していることが明らかになった。以上の結果から、哺乳類の歯列の異形歯性の決定は、歯胚形成前の上下顎における FGF シグナルと BMP シグナルの拮抗的な発現パターンと相関していることが示唆された。これは、マウスの下顎において提唱されてきた歯種決定モデルが、上下顎ともに適用できることを意味する。こうした異形歯性歯列の形成メカニズムは、ヒトを含め哺乳類全般に共通したものであると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度			
2005年度			
2006年度			
2007年度	2,300,000	0	2,300,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	300,000	3,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：歯の発生、歯列、歯種、スンクス、FGF、BMP、Shh

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含め哺乳類の歯列には、切歯、犬歯、臼歯、犬歯、臼歯の歯種の分化（異形歯性）が見られるが（Fig. 1A）、歯列の異形歯性を決定する分子メカニズムはほとんど分かっていない。これは、歯の発生研究の大部分がマウスなどの齧歯類の実験動物に依存していることが原因である。マウスの特殊化した歯列には、切歯と犬歯しか存在せず、その間には広い歯隙がある（Fig. 1C）。

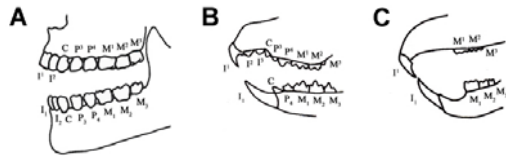


Fig. 1. (A) ヒト、(B) スンクス、(C) マウスの歯列。I: 切歯, C: 犬歯, P: 小臼歯, M: 大臼歯。

これまでのところ、マウスの下顎における切歯と大臼歯の分化の分子メカニズムは以下のように考えられている（Fig. 2）。歯列形成前の下顎突起において、口腔側近心部の上皮に *Bmp4* が、遠心部の上皮に *Fgf8* が発現する。*Bmp4* は近心部の間葉に *Msx1* の発現を誘導し、*Fgf8* は遠心部の間葉に *Barx1* の発現を誘導する。各間葉細胞群が切歯領域、臼歯領域という個性を獲得する（Tucker et al., 1998）。

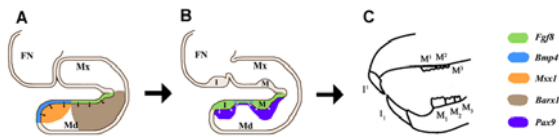


Fig. 2. マウス下顎歯列のパターン形成の模式図。FN: 前頭鼻突起, Mx: 上顎突起, Md: 下顎突起, I: 切歯, M: 大臼歯。

しかし、マウスは非常に特殊化した歯列を持つために（Fig. 1C）、異形歯性歯列の形成に関して以下の2点が依然未解決のままである。第一に、下顎は左右の下顎突起から形成されるが、上顎は正中部の前頭鼻突起と左右の上顎突起が癒合して形成される（Fig. 2A）。マウスの下顎では切歯、臼歯ともに下顎突起から生えてくる。ところが、上顎切歯は前頭鼻突起から、上顎臼歯は上顎突起から形成される（Fig. 2B）。したがって、下顎歯列のパターン形成のモデルが、上顎にうまく適用できない。第二に、マウスの歯列には犬歯と小臼歯がなく、広い歯隙がある（Fig. 2C）。したがって、犬歯や小臼歯を含めた歯列のパターン形成を調べることが出来ない。

2. 研究の目的

本研究は、トガリネズミ科の食虫類である実験動物スンクスを使って、歯列の異形歯性についての発生学的な検討を行なうことにより、歯種決定の分子メカニズムを解明することを目的とした。スンクスの歯列には、全ての歯種が揃っており、歯隙はない（Fig. 1B）。切歯から小臼歯には、不完全ながら乳歯胚の痕跡も残っている。したがって、スンクスは、哺乳類の異形歯性歯列の形成メカニズムを研究するための優れたモデル動物になり得ると考えられた。

3. 研究の方法

まず、スンクス胚の頭部の連続組織切片から、口腔上皮、歯胚上皮の3次元形状をコンピュータ上で再構築し、スンクスの歯列の発生を形態学的に詳細に追跡した。これにより上下顎における各歯種の形成領域を決定した。

次に、スンクス胚頭部から cDNA ライブラリーを作製し、*Shh*, *Bmp4*, *Fgf8*, *Msx1*, *Barx1* などの遺伝子をクローニングした。in situ hybridization によりそれらの発現領域を解析した。

4. 研究成果

4-1. スンクスにおける歯列の形成と *Shh* の発現パターン

歯胚上皮の3次元再構築像と *Shh* の発現パターンの解析により、スンクスの歯列形成は以下のように行なわれることが分かった（Fig. 3）。

歯胚上皮の肥厚が開始する前から、上下顎原基では *Shh* が将来の歯堤の位置にアーチ状に発現した（Fig. 3B, G, K）。この歯堤の近心端からは切歯の歯胚が、遠心端からは小臼歯の歯胚が形成された（Fig. 3C, H, L）。犬歯の歯胚は、やや遅れて中央部に形成された（Fig. 3D, I, M）。歯胚の形成に伴い、*Shh* の発現は次第に歯胚上皮に限局されるようになり、一つの歯胚に一つの *Shh* の発現領域が対応した。

上顎の切歯形成領域は、前頭鼻突起と上顎突起の癒合部をまたがって広がっており、第1切歯は前頭鼻突起側から、第2切歯は上顎突起側から形成された（Fig. 3G, K, H, L）。また、大臼歯の歯胚は、歯堤の遠心端が二次的に伸長することにより、一つずつ遠心に付加されていった（Fig. 3E, J, N）。

以上から、上下顎における各歯種の形成領

域をまとめると Fig. 3K-N のようになることが明らかになった。

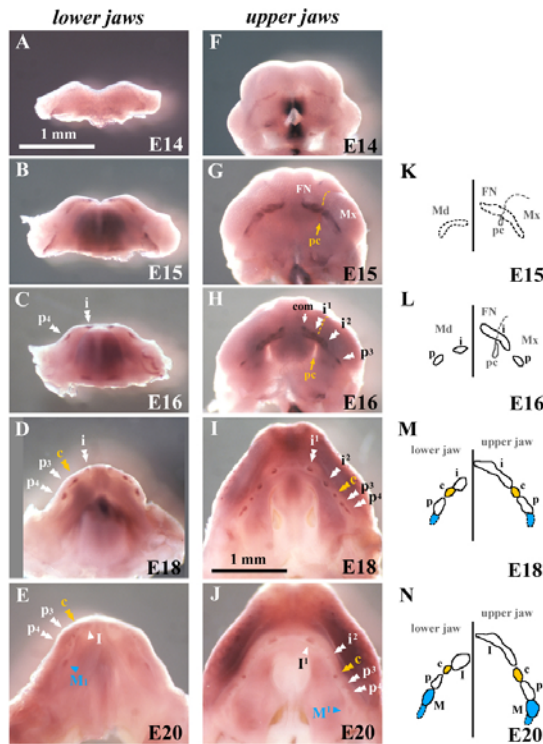


Fig. 3. スクスの下顎歯列と上顎歯列の形成過程。FN: 前頭鼻突起, Mx: 上顎突起, Md: 下顎突起, i,l: 切歯, c,C: 犬歯, p,P: 小白歯, M: 大白歯。(Yamanaka et al., 2007)

4-2. 歯列形成前の顎原基における遺伝子の発現パターン

歯列形成前における *Bmp4*, *Fgf8*, *Msx1*, *Barx1* の発現パターンを解析した (Fig. 4)。

マウスの下顎突起において切歯領域の決定因子とされている *Bmp4*/*Msx1* は、スクスの上顎では、前頭鼻突起と上顎突起の境界をまたがって発現が見られた (Fig. 4A, C, H)。下顎では、下顎突起の近心部に発現が見られた (Fig. 4A, E, K)。一方で、臼歯領域の決定因子とされる *Fgf8*/*Barx1* は、上顎突起と下顎突起の遠心部に発現が見られた (Fig. 4B, D, F, I, L)。上下顎ともに、*Msx1* と *Barx1* は相補的な発現パターンを示した。

歯列形成前の上下顎におけるこれらの遺伝子の発現パターンを、歯列形成過程における各歯種の形成領域と対応させると、*Msx1* の発現ドメインは将来の切歯領域と一致し、*Barx1* の発現ドメインは、小白歯と大白歯の形成領域と一致することが明らかとなった。

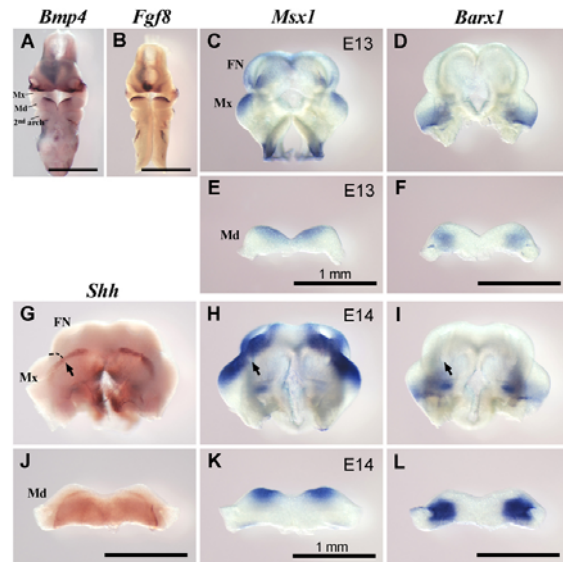


Fig. 4. スクスの歯列形成前の上下顎における *Bmp4*, *Fgf8*, *Msx1*, *Barx1*, *Shh* の発現パターン。FN: 前頭鼻突起, Mx: 上顎突起, Md: 下顎突起。

4-3. 哺乳類の異形歯性歯列の歯種決定モデル

以上の結果から、哺乳類の歯列の異形歯性の決定は、歯胚形成前の上下顎における homeobox 遺伝子の発現パターンと関連していることが示唆された。これまで、マウスの下顎において提唱されてきた歯種決定モデルが、上顎においても適用できると考えられる (Fig. 5)。また、犬歯の近心に形成される切歯縫合の位置は、前頭鼻突起と上顎突起の癒合部とは一致しないことも確認された (Fig. 5C)。スクスは、有胎盤哺乳類の原始形質を多く保持している動物であるから、その異形歯性歯列の形成メカニズムはヒトを含め哺乳類全般に共通したものであると考えられる。

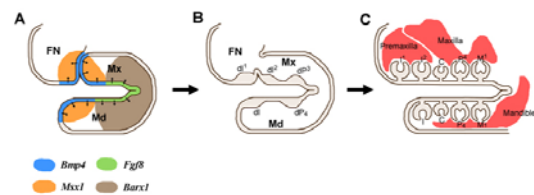


Fig. 5. 異形歯性歯列の歯種決定モデル。FN: 前頭鼻突起, Mx: 上顎突起, Md: 下顎突起, I: 切歯, C: 犬歯, P: 小白歯, M: 大白歯。

引用文献

Tucker AS, Matthews KL, Sharpe PT. (1998) Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science* 282: 1136–1138.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

【雑誌論文】(計4件)

- ① Carlson KJ, Sumner DR, Morbeck ME, Nishida T, Yamanaka A, Boesch C (2008) Role of nonbehavioral factors in adjusting long bone diaphyseal structure in free-ranging *Pan troglodytes*. *Int J Primatol* 29: 1401–1420. (査読有)
- ② Sonomura T, Nakamura K, Furuta T, Hioki H, Nishi A, Yamanaka A, Uemura M, Kaneko T (2007) Expression of D1 but not D2 dopamine receptors in striatal neurons producing neurokinin B in rats. *Eur J Neurosci* 26: 3093–3103. (査読有)
- ③ Yamanaka A, Yasui K, Sonomura T, Uemura M (2007) Development of heterodont dentition in house shrew (*Suncus murinus*). *Eur J Oral Sci* 115: 433–440. (査読有)
- ④ Uemura M, Sonomura T, Yamanaka A, Tabata MJ, Nakashima M (2007) Topographical representation of motoneurons innervating the transverse mandibular muscle in the trigeminal motor nucleus, with special reference to rats. *J Oral Biosci* 49: 136–142. (査読有)

【学会発表】(計4件)

- ① 山中淳之, 植村正憲. 哺乳類の歯列の異形歯性と二生歯性に関する分子発生学的研究. シンポジウム 歯の形態をきめるものー遺伝要因と環境要因ー. 第114回日本解剖学会全国学術集会. 平成21年3月30日. 岡山理科大学.
- ② 山中淳之, 藺村貴弘, 岩井治樹, 植村正憲. 食虫類ジャコウネズミにおける上顎歯列の形成と切歯縫合の関係. 第50回歯科基礎医学会学術大会. 平成20年9月23日. TOC有明コンベンションホール.
- ③ 山中淳之, 安井金也, 藺村貴弘, 岩井治樹, 植村正憲. 食虫類ジャコウネズミにおける乳歯歯胚と代生歯歯胚の関係. 第113回日本解剖学会全国学術集会. 平成20年3月28日. 大分大学.

- ④ 山中淳之, 藺村貴弘, 岩井治樹, 植村正憲. 食虫類ジャコウネズミにおける乳歯歯胚と代生歯歯胚の関係. 第63回日本解剖学会九州支部学術集会. 平成19年10月20日. 長崎大学.

- ⑤ 山中淳之, 藺村貴弘, 岩井治樹, 植村正憲. ジャコウネズミにおける乳歯歯胚と永久歯歯胚の関係. 第49回歯科基礎医学会学術大会. 平成19年8月31日. 北海道大学.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山中 淳之 (YAMANAKA ATSUSHI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：80343367

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし