

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17199

研究課題名（和文）舌乳頭発生における包括的制御機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of comprehensive regulatory mechanisms in Tongue Papilla Development

研究代表者

藤田 瑛 (Fujita, Akira)

新潟大学・歯学部・研究員

研究者番号：90847188

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：舌乳頭は、多くの重要な機能を有する重要な器官である。しかし、その形成メカニズムは明らかとなっていない。本研究は、遺伝子改変マウスを用いて、免疫組織科学的手法により、すべての種類の舌乳頭には共通のメカニズムが存在し、その制御メカニズムには、胎生14.5から15.5日にかけて発現するReptinが関与することを見出した

研究成果の学術的意義や社会的意義  
舌は癌などで失なう可能性の高い器官でもある。舌乳頭は、多くの重要な機能を有する重要な器官であるため、再生療法の確立が求められている器官でもある。本研究成果は、舌乳頭の再生療法確立に貢献できる

研究成果の概要（英文）：The tongue papilla is an important organ, since it has many crucial functions. However, the mechanism of tongue papillae formation remains clear. This study found that all types of tongue papillae share a common mechanism, which is regulated by Reptin expressed between embryonic day 14.5 and 15.5

研究分野：歯科矯正学

キーワード：舌

## 1. 研究開始当初の背景

舌乳頭は、唾液の保持、味覚の感知、効率的な食物と唾液との混合、食物や授乳における乳首の保持、食物の円滑な移動、鋭敏な感覚による異物の検知など多くの重要な機能を有する重要な器官である。そのため、舌乳頭の欠損は Quality of life の著しい低下を意味する。一方、舌は、口腔内で最も癌が発生する部位であるため、手術で最も除去される口腔内器官となる。手術による癌摘出後は、体の他部位の移植による再建手術が行われるのが一般的である。しかし、その再建手術は、舌の運動機能の回復にのみ主眼が置かれている。再建した部位に舌乳頭はなく、唾液の保持不足に起因する炎症など様々な問題が引き起こる。そのため再建後の QOL の向上には、舌乳頭の再生が求められるが、舌乳頭の再生研究は活発とは言えない。iPS 細胞の登場により、器官再生に幹細胞を使用することに異論はない。この幹細胞をターゲット器官へと誘導する分子機構は、胎児期にその器官が初めに発生誘導される際の分子経路と同一となる。つまり、器官再生は、発生過程の再現に他ならない。舌乳頭再生にとって最初のステップとなる幹細胞の舌乳頭への誘導のためには、舌乳頭の発生における初期誘導に関する知見が欠かせないが、全く明らかとなっていない。これが、舌乳頭再生研究の遅れの一つとなっている。舌乳頭には、葉状乳頭、糸状乳頭、茸状乳頭、有郭乳頭の 4 種類あるが、それぞれの形態は大きく異なることに加え、味蕾の有無やその数、支配する神経の種類も全く異なる。それぞれの舌乳頭が、初めから全く違う分子メカニズムで発生するのか、共通するメカニズムで開始するのかは、全く明らかにされていない。

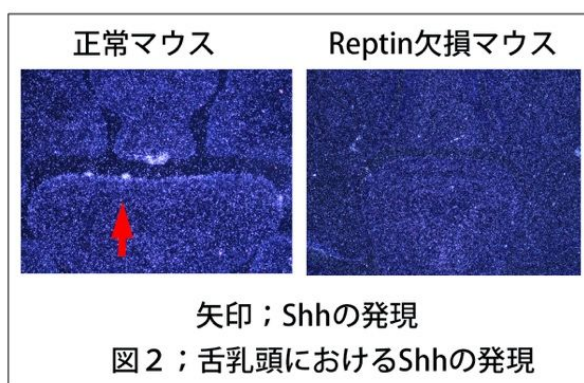
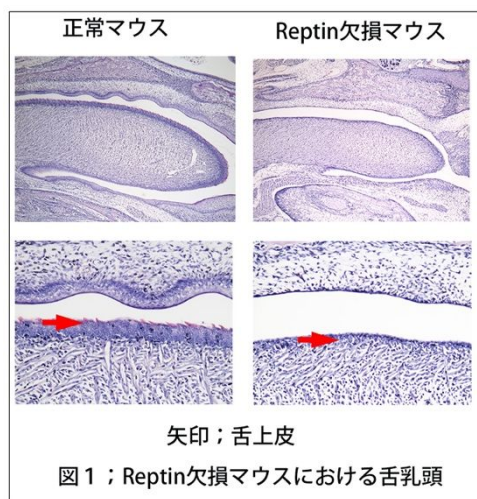
## 2. 研究の目的

様々な細胞の機能に関与する AAA + ファミリーに属する Reptin の舌乳頭形成での機能の解析を目的とする。

## 3. 研究の方法

Reptin を全ての細胞で欠損させたマウスを作成すると、器官形成前に致死となってしまい、研究に使用できない。そこで、Keratin14Cre マウスを用いて、Reptin を上皮のみで特異的に欠損させたマウス (Reptin;K14Cre) を作成し、本研究に使用した。

## 4. 研究成果



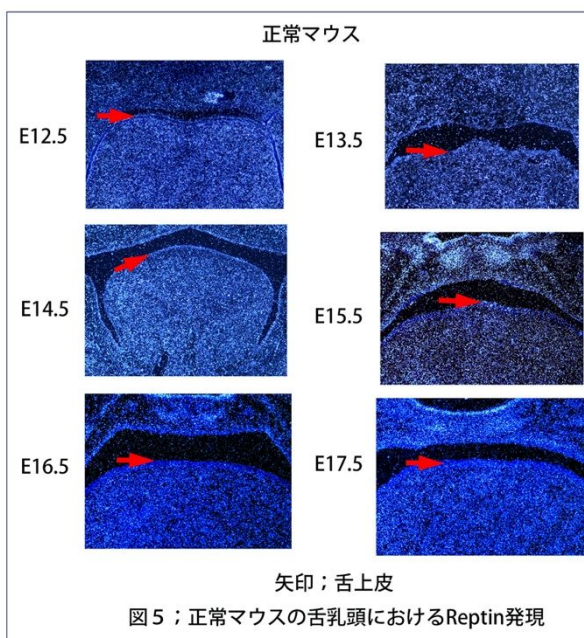
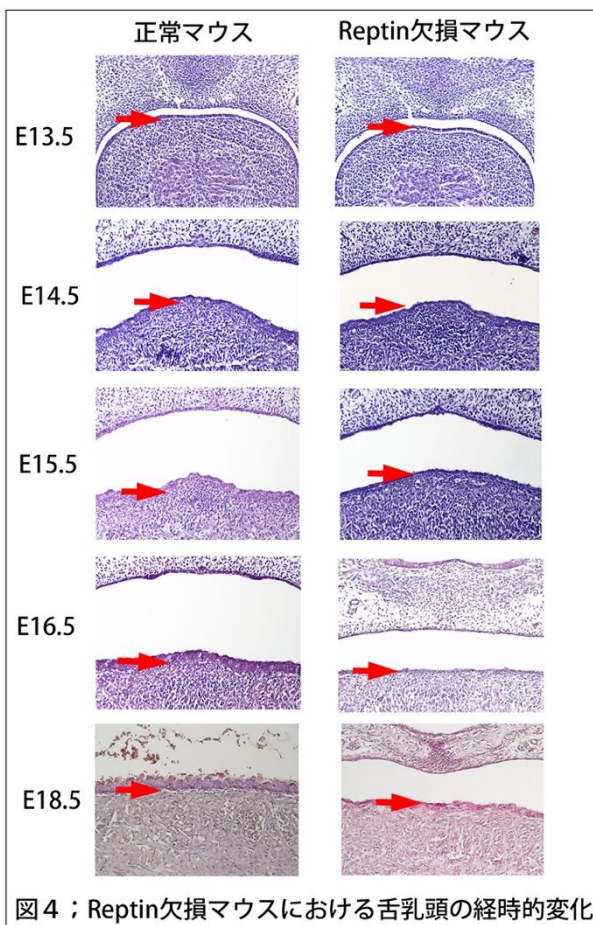
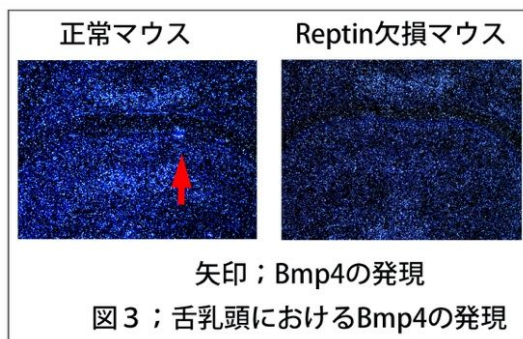
胎生 18.5 日における Reptin;K14Cre マウスの舌に、舌乳頭を形態的に確認することはできなかった (図 1)。器官の発生メカニズムの解明には、遺伝子を欠損させたマウスを作成し、ターゲットとなる器官に生じた異常から解析する必要がある。舌乳頭の研究であれば、遺伝子の欠損によって舌乳頭に異常が生じて、初めて研究が可能となる。そのため、舌乳頭の欠如した Reptin;K14Cre マウスは、舌乳頭の発生研究に最適のモデルと言える。

舌全体に認められる糸状乳頭とは違い、葉状乳頭、茸状乳頭、有郭乳頭の存在部位は限られることに加え、形態的に識別しにくい乳頭もあるため、形態的に有無を判別することは難しい。そこで、それら 3 つの乳頭に発現する分子の発現から、それら 3 つの乳頭が Reptin;K14Cre マウ

スに存在するか確認した。Shh シグナルのリガンドである Shh は、それらの乳頭に発現していることが知られているものの、Reptin;K14Cre マウスの舌上皮に Shh の発現は認められなかった(図2)。Bmp4 も3つの舌乳頭に発現することが報告されているものの、Reptin;K14Cre マウスの舌上皮に Bmp4 の発現は観察できなかった(図3)。このように、Reptin;K14Cre マウスの舌では、糸状乳頭だけでなく、葉状乳頭、茸状乳頭、有郭乳頭を含めたすべての舌乳頭が欠損していることが示された。つまり、4つの舌乳頭の発生には共通した分子メカニズムが存在し、そのメカニズムに Reptin が関与していることが示唆された。

Reptin の関与する時期を確認するために、Reptin;K14Cre マウスの舌乳頭の組織学的な経時的变化を確認した。その結果、胎生 13.5 や 14.5、15.5 日では、著名な形態的变化は確認できず、胎生 16.5 日で著名な変化が認められた(図4)。さらに、正常マウスの舌上皮における Reptin の発現を、*in situ* hybridization にて確認したところ、胎生 12.5、13.5 では Reptin の発現は認められなかった。胎生 14.5 でわずかな発現が認められ、胎生 15.5 日まで発現は続いた。一方、その後の胎生 16.5、18.5 では発現は認められなかった。

すべての舌乳頭には共通のメカニズムが存在し、その制御メカニズムには Reptin が関係すること、Reptin は、胎生 14.5 から 15.5 日にかけて発現することで、すべての舌乳頭の初期形成に関わることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------