

報道関係各位

平成29年1月30日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「転写因子Mkxの歯根膜における機能解明」 — 歯根膜恒常性維持の新たなメカニズム —

【ポイント】

- これまで長らく謎であった、一度形成された歯根膜の加齢に伴う退行性変化の防止に、転写因子 *mohawk homeobox* (Mkx) が関与する可能性をつきとめました。
- 転写因子 Mkx と歯根膜および骨形成関連遺伝子群との関わりを解明し、Mkx が関与する歯根膜の恒常性維持のメカニズムが明らかになり、*Mkx* ノックアウトマウスにおいては非炎症性の歯槽骨破壊等の新たな病態が発見されました。
- 歯周組織のひとつである歯根膜の再生療法の開発、矯正歯科治療における歯の移動の調節等への臨床応用が期待できます。

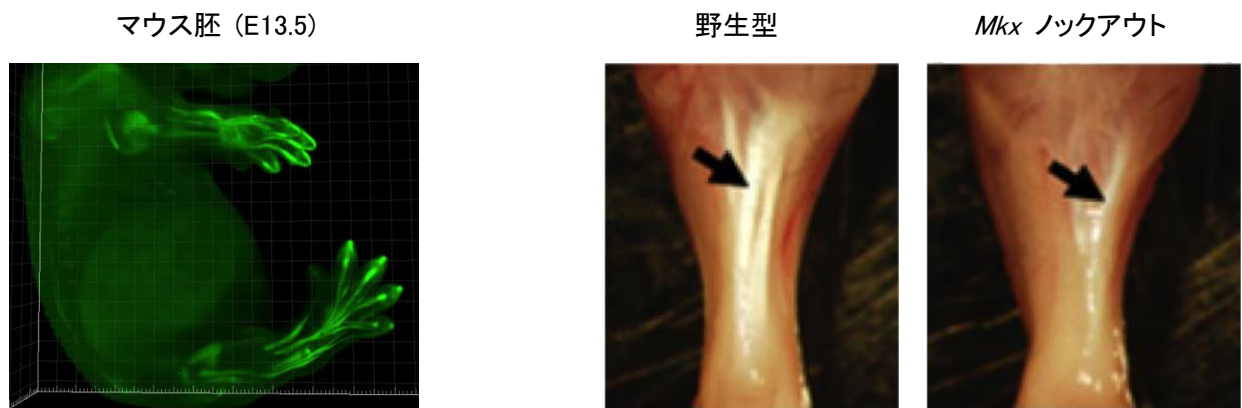
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野の浅原弘嗣教授、篠原正浩講師、佐藤天平特任助教らの研究グループは、同研究科顎顔面矯正学分野 森山啓司教授、幸田直己大学院生および医歯学研究支援センター 市野瀬志津子特任助教との共同研究で、発生・成熟後の歯根膜の恒常性維持に必要な遺伝子を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費助成事業ならびに日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Development* に、2016年12月19日午前0時(米国東部時間)付でオンライン版が発表されました。

【研究の背景】

歯根膜は歯と骨を繋ぐ結合組織で、咬合力・歯科矯正力といった様々な力学的負荷を受けとめるだけでなく周囲歯周組織（歯槽骨・セメント質など）への栄養供給の役割も担っています。歯根膜の持つこれらの多くの機能から歯根膜が歯周組織における恒常性の維持に必要不可欠であることは広く知られているにも関わらず、その発生や再生メカニズムは不明な点が多く、さらなる基礎研究による知見の集積が求められています。また、慢性歯周炎（歯周ポケットに存在するプラーク中の細菌が原因となり、生体防御機構とのアンバランスによって引き起こされる慢性炎症。歯肉・歯根膜および歯槽骨に炎症が波及し、歯肉退縮や歯槽骨の吸収を生じ歯

の動揺や喪失につながる) 等で失われた歯周組織の再生は困難な場合が多く、歯根膜を含む歯周組織の効果的な再生法開発は歯科臨床における大きな課題となっています。

以前、研究グループでは腱・靭帯特異的遺伝子 Mohawk homeobox (*Mkx*) を発見し、報告しています (図 1 左)。この *Mkx* 遺伝子は腱を構成する I 型コラーゲンや腱線維を繋ぐプロテオグリカンの産生に必須な遺伝子です。そして *Mkx* ノックアウトマウスを作成した結果、腱・靭帯の菲薄化が確認されています (図 1 右)。

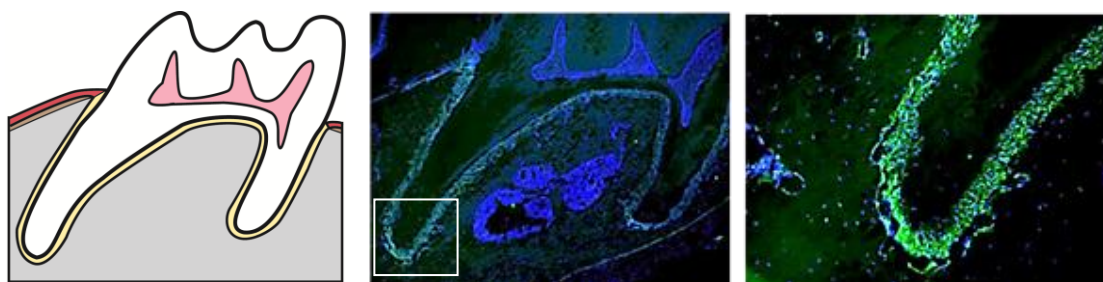


【図1】 左図: *Mkx*-GFP の発現 (腱組織) 右図: *Mkx* ノックアウトマウスでアキレス腱の低形成を確認 (Ito et al., 2010)

歯根膜も腱・靭帯と同様に I 型コラーゲンに富み、硬組織 (歯と骨) を繋ぐという類似した働きをしています。これらの共通点から、研究グループは *Mkx* が歯根膜に与える影響についてこれまで研究を行ってきました。

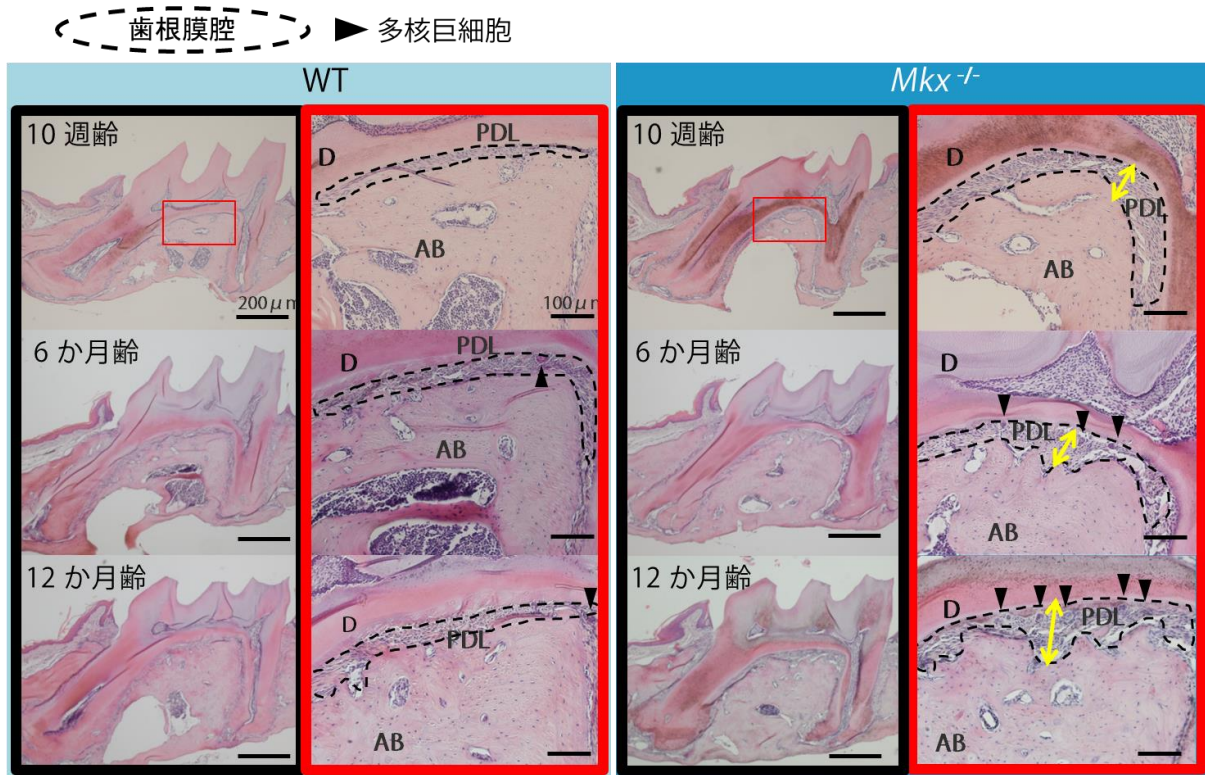
【研究成果の概要】

- 本研究では、世界で初めて 転写因子 Mohawk homeobox (*Mkx*) がマウスの歯根膜でも強く発現していることを明らかにしました (図 2)。



【図2】 *Mkx* の発現部位 (左図: マウス上顎臼歯イラスト…歯根膜の部分黄色で示す、中図および右図: 免疫染色像…*Mkx* の発現箇所は緑に染色)

- *Mkx* ノックアウトマウスを用いた解析では、高齢（12 ヶ月齢）になるに従って歯槽骨（歯を支えている骨）の破壊を伴う上顎第一臼歯の歯根膜腔（歯根膜の存在する空間）の拡大が認められ、多核巨細胞も多く認められました（図3）。

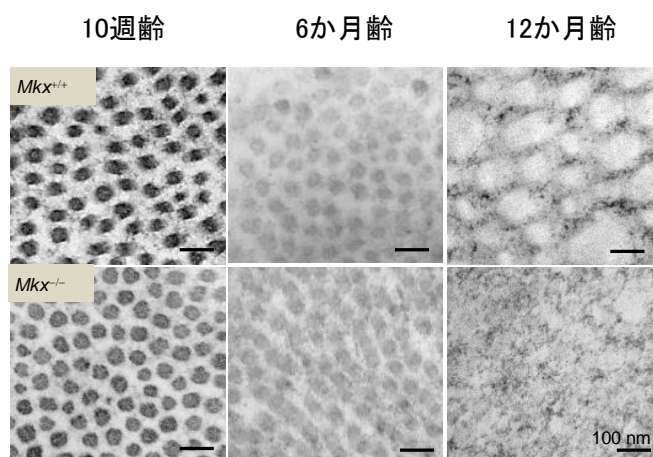


【図3】 *Mkx*ノックアウトマウスの表現型（上顎第一臼歯、H-E染色）

AB:歯槽骨, D:象牙質, PDL:歯根膜（破線で囲まれた内部）

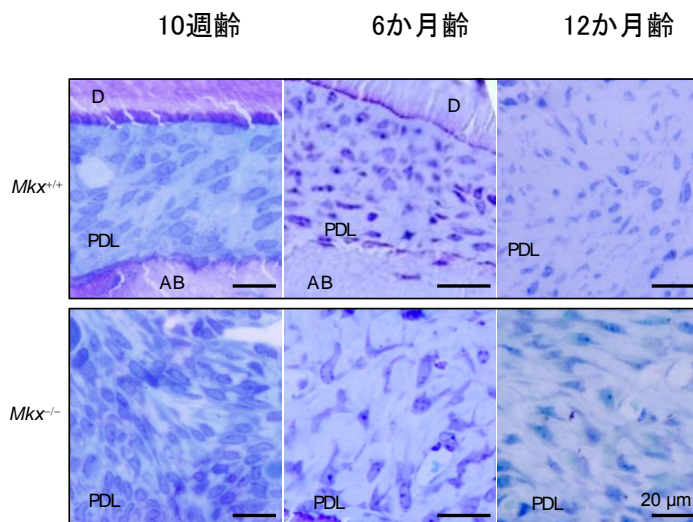
ノックアウトマウスでは高齢に従って歯根膜腔が垂直的に拡大し、骨吸収により垂直方向に凹凸を示している。

- 電子顕微鏡による形態学的解析では、高齢のノックアウトマウスの歯根膜に存在するコラーゲン線維は細く、断面形態も不整であり、変性を示していることが明らかとなりました（図4）。これらの結果から、歯根膜細胞（線維芽細胞を主体とする多種類の細胞集団）の性質や形態の変化が示唆されたため、光学顕微鏡で解析を行ったところ、ノックアウトマウス歯根膜腔に存在する細胞の形態は一様に大きく変化し、均一な紡錘形を示していました（図5）。即ち、野生型と比較してノックアウトマウスは高齢に伴う歯根膜の退行性変化が加速することから、転写因子*Mkx*は歯根膜の細胞集団の骨形成細胞への分化を制御することにより歯根膜コラーゲン線維の加齢変性を抑制し、歯根膜の恒常性の維持に重要な役割を担うことが明らかとなりました。



【図4】 歯根膜のコラーゲン線維の微細構造解析（透過型電子顕微鏡）

上段：野生型、下段：ノックアウト、12ヶ月齢のノックアウトマウスでは線維の変性を認めた。



【図5】 *Mkk*ノックアウトマウスの組織表現型（右は拡大図）

AB:歯槽骨, D:象牙質, PDL:歯根膜

【研究成果の意義】

本研究において、*Mkk* の歯根膜での発現報告は世界で初めてであり、*Mkk* が成熟後の歯根膜の恒常性維持に重要な因子であることが明らかになりました。この転写因子 *Mkk* の発現を人為的に制御することで、効果的な歯根膜の再生療法や人工的歯根膜の開発につながる可能性があります。それは慢性歯周炎の新規治療法や、精密な歯の移動を必要とする矯正歯科治療における歯の移動量の調節等にも応用できる可能性を持つことから、広く歯科臨床への貢献が期待されます。

【文献】

Ito Y, *et al.* (2010) The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(23):10538-10542.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

システム発生・再生医学分野 浅原弘嗣(アサハラ ヒロシ)

TEL:03-5803- 5015 FAX:03-5803- 5810

E-mail: asahara.syst@tmd.ac.jp

<http://www.tmdusystemsbiomedicine.com/>

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp