

令和2年7月28日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科
東北大学病院

**歯をつくる細胞から毛髪細胞へ変化させる分子を同定
—上皮が陥入した細胞から異なる器官が作られる仕組み解明に期待—**

【発表のポイント】

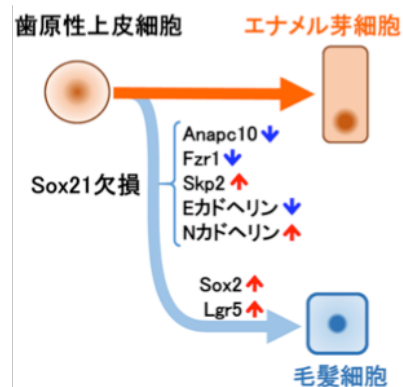
- 毛や汗腺、歯などの器官の発生過程やその関連分子の発現は類似している。歯のエナメル質をつくるエナメル芽細胞では、Sox21 タンパク質が強く発現していることを発見。
- エナメル芽細胞で発現している Sox21 を欠失させると、エナメル質の形成が阻害され、毛髪状の器官が形成された。
- Sox21 の欠失により、Nカドヘリン^{注1}やEカドヘリンの発現が調節され、歯の上皮系細胞^{注2}の一部が骨や血管などを作る間葉系細胞^{注3}へと変化することを見い出した。

【概要】

毛や汗腺、歯などの器官の発生過程やその関連分子の発現は類似していますが、皮膚が陥入してできる毛髪と口腔上皮から陥入してできる歯との器官発生の差については不明でした。東北大学病院小児歯科の齋藤幹講師及び、東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野の福本敏教授らのグループは、歯のエナメル質をつくるエナメル芽細胞で Sox21 タンパク質が高発現していることを見い出しました。Sox21 タンパク質の発現を阻害したところ、成熟エナメル芽細胞で発現するはずの分子の発現が抑制される代わりに、毛髪や皮膚で発現している分子の強い発現が確認されました。

本研究成果は、歯に限らず、他の上皮由来器官への分化転換のメカニズムの理解や新たな組織再生療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究結果は米国東部時間の2020年6月30日に Cell Press が発刊する iScience 誌(電子版)に掲載されました。



【詳細な説明】

毛や汗腺、歯などの器官の発生過程やその関連分子の発現は類似しています。これらの器官は上皮系細胞と、その近くにある間葉系細胞との相互関係により成り立ちます。歯の場合は、口腔上皮から陥入した上皮系細胞が、エナメル質を形成するエナメル芽細胞へと分化し、陥入上皮の周囲に集積した間葉系細胞が象牙質や歯髄へと分化することで歯が形成されます。しかしながら、皮膚から陥入した上皮からは毛が発生し、歯は形成されません。また口腔上皮から陥入した上皮細胞は、歯にはなりませんが毛には分化しません。同じ陥入上皮でも、皮膚と口腔との違いによる器官発生の差については不明でした。

東北大学病院小児歯科の齋藤 幹(さいとう かん)講師及び、東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野の福本 敏(ふくもと さとし)教授(九州大学大学院歯学研究院教授を兼務)らのグループは、以前よりエナメル質形成に関与する分子の同定や、その機能解析を行ってきました。これらの研究から、神経堤細胞^{注4}や毛髪で発現することが知られている Sox21 タンパク質が、エナメル芽細胞でも発現していることを新たに発見しました。

Sox21 は転写因子^{注5}で、iPS 細胞作製で用いられる Sox2 と同じグループに属し、Sox2 を抑制する機能を持つことが知られています。そこで、Sox21 の発現を抑制した遺伝子組み換えマウスである Sox21 ノックアウト(KO)マウスの歯を解析したところ、遺伝子組み換えを行っていない野生型と比べ、歯の光沢が無くなり、歯に白濁が見られ、歯の強度が落ちたために歯が削れて短くなっており、エナメル質形成不全^{注6}を生じていることを発見しました(図1)。そこで、Sox21KO マウスのエナメル芽細胞で発現している遺伝子を調べたところ、成熟エナメル芽細胞で発現するはずの分子の発現が抑制され、その代わりに毛髪や皮膚で発現している分子が強く発現していることが判明しました。この毛髪様構造物の元素解析したところ、毛髪とほぼ等しい、分子構造を有しており、ほぼ毛髪と同様で有る事が判明しました。更に電子顕微鏡で表面構造を解析したところ、Sox21KO マウスの毛髪はキューティクルが減少していましたが、歯から生えた毛髪様構造物も同様にキューティクルが不足しておりました。本結果から単一遺伝子の抑制で歯から毛髪が形成されることが示唆されましたが、更に毛髪形成に重要な遺伝子発現を変化させることにより、完全な毛髪への応用が可能と考えられます。

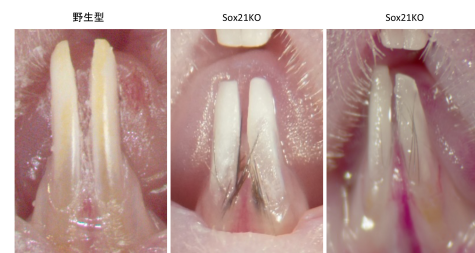


図1: 野生型とSox21KOマウスの比較
野生型のエナメル質は光沢がある茶褐色であるのに対し、Sox21KOマウスでは、光沢のない白濁した短い歯となっており、歯肉溝から毛髪が見られました

エナメル質が形成されず、毛髪が形成された分子機序を解明するために、Sox21 によって発現が制御される分子をスクリーニングしたところ、Sox21 は Anapc10 遺伝子の上流に結合し、その発現を制御していること、加えて Anapc10 タンパク質は Fzr1 タンパク質と複合体を形成することが明らかとなりました。さらに Sox21 の欠損が、Anapc10 と Fzr1 の複合体の形成を抑制する事によって、Smad3 タンパク質や

Skp2 タンパク質の発現を上昇させる事が分かりました。Smad3 は TGF β 刺激^{注7}によって活性化される細胞内シグナル伝達因子ですが、この TGF β は上皮系細胞を間葉系細胞に変化させる上皮間葉転換 (EMT)^{注8}を誘導することが知られています。その一方で、タンパクを修飾するユビキチンリガーゼの一種である Skp2 は E カドヘリンを抑制することが知られています。そこで、歯原性上皮の Sox21、Anapc10 の発現を抑制したところ、E カドヘリンの抑制と N カドヘリンの誘導が行われることも判明しました。E カドヘリンは上皮系細胞で発現しており、N カドヘリンは間葉系細胞で発現することが知られています。このことから Sox21 を抑制することにより、口腔由来の上皮系細胞の一部が間葉系細胞に変化する EMT が引き起こされていることが示唆されました。

ヘアバルジ領域^{注9}に存在する上皮系細胞である毛包幹細胞は毛母細胞へと分化し、間葉系細胞である毛乳頭細胞と相互作用して毛髪は形成されます。そこで、Sox21 を欠損させた歯原性上皮細胞に対して毛乳頭細胞で発現する Sox2 と、毛包幹細胞で発現する Lgr5 のタンパク発現を調べたところ、Sox21 欠損細胞においては、Sox2、Lgr5 共に発現が認められ、歯原性上皮細胞から、成熟エナメル芽細胞ではなく、毛乳頭細胞や毛包幹細胞と類似した細胞が形成され、これらの細胞により毛髪が形成される可能性が示唆されました。

間葉系細胞は骨や血管などに分化する中胚葉由来と言われていましたが、最近の研究では外胚葉から EMT が起こり、間葉系細胞へ分化する事が分かってきました。また、癌細胞の転移においてもこの EMT が関与していることが知られています。Sox21 はこの EMT に関与している可能性が示唆され、これらの研究成果は、歯や毛髪の発生のみならず、様々な器官の発生メカニズムの理解や、他組織への分化転換への応用、癌の転移機序の解明にも貢献でき、新たな組織再生療法の可能性に繋がると考えられます。

【用語説明】

注 1 カドヘリン：細胞と細胞を繋げる細胞接着因子で、主に E カドヘリンは上皮系細胞、N カドヘリンは間葉系細胞で発現する。

注 2 上皮系細胞：体表や器官の管腔の表面を覆っている組織

注 3 間葉系細胞：骨や血管などを作る細胞

注 4 神経堤細胞：脊椎動物が発生する初期に上皮が落ちくぼんで形成され、神経以外にも骨、歯、毛髪など様々な組織へ分化する。

注 5 転写因子：特定の DNA に結合するタンパクで、遺伝子発現を調節している。

注 6 エナメル質形成不全：歯の表面を覆っているエナメル質の結晶構造に異常があり、歯が白または茶褐色へと変色し、歯の硬度も低下する症状。

注 7 TGF β 刺激：Transforming growth factor (トランスフォーミング増殖因子)はサイトカインの一種で、分化や遊走、免疫など様々な機能が知られているが、近年では、上皮細胞に TGF β 刺激を加えることで、間葉系細胞に形質転換することが発見された。

注 8 上皮間葉転換 (EMT): 分化や癌化の時に上皮系の細胞が、間葉系の細胞に変化する事を上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition, EMT) と言う。

注 9 ヘアバルジ領域: 毛根部ではなく、表皮に近い真皮に位置し、毛包幹細胞と色素幹細胞が存在する。

【論文題目】

Journal: *iSCIENCE*, Volume 23, Issue 7, 24 July 2020, in press.

Title: Sox21 regulates Anapc10 expression and determines the fate of ectodermal organ.

Authors: Kan Saito, Frederic Michon, Aya Yamada, Hiroyuki Inuzuka, Satoko Yamaguchi, Emiko Fukumoto, Keigo Yoshizaki, Takashi Nakamura, Makiko Arakaki, Yuta Chiba, Masaki Ishikawa, Hideyuki Okano, Irma Thesleff and Satoshi Fukumoto.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101329>

Division of Pediatric Dentistry, Department of Oral Health and Development Sciences, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai 980-8575, Japan.

【謝辞】

本研究は、科学研究費助成事業 KAKENHI 基盤研究(A) 17H01606 ならびに基盤研究(B) 18H03009 の一環で行われました。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学病院 小児歯科

講師 齋藤 幹(さいとう かん)

E-mail: kanta@dent.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学病院広報室

電話: 022-717-7149

E-mail: pr@hosp.tohoku.ac.jp