

[最近のトピックス]

神経栄養因子ニューロトロフィンによるエナメル芽細胞誘導

石田 成美, 谷村 明彦

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Narumi ISHIDA, Akihiko TANIMURA

Division of Pharmacology, Department of Oral Biology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

歯の原基である歯胚は、口腔上皮由来の歯原性上皮細胞と神経堤由来の歯原性間葉細胞から形成される。歯原性上皮細胞はエナメル芽細胞へと分化して、アメロゲン、アメロプラスチンといったエナメルタンパク質を分泌する。一方、間葉細胞は象牙芽細胞や歯髄幹細胞などに分化して、象牙質や歯髄などを形成する。このような細胞分化では上皮-間葉相互作用が重要であり、様々な成長因子やその受容体がこの相互作用に関与する。近年、神経栄養因子の1つであるニューロトロフィン-4 (NT-4) とその受容体の1つである脳由来神経栄養因子受容体 (Trk) が、歯の発生において重要な役割を果たすことがわかってきた。さらにNT-4を使ってマウス人工多能性幹細胞 (miPSC) をエナメル芽細胞に分化させることができることが明らかになった。

Nakamuraらは胚形成中に発現するスフィンゴ糖脂質であるグロボシド (Gb4) が歯の発生段階や器官形成における歯原性上皮細胞に高発現することを明らかにした (Nakamura et al., 2016)。グロボシドとはスフィンゴ糖脂質の一種で、スフィンゴ脂質の一種であるセラミドに、側鎖として2つ以上の糖が結合した構造を持つ化合物である。また細胞膜表面に局在して、インテグリン、成長因子受容体、テトラスペニンなどの相互作用によって、細胞接着、細胞運動、細胞分化などの機能に関与する事が知られている。その中でもGb4は、歯原性上皮細胞に強く発現することが報告されてきた (Kamasaki et al., 2012)。マウスを使った免疫組織化学的解析では、生後1から3日目の切歯や生後3日目の臼歯のエナメル芽細胞や象牙芽細胞でGb4の発現が認められた。またラット由来の歯原性上皮細胞株 (HAT-7細胞) をGb4存在下で72時間培養すると、エナメル芽細胞のマーカー遺伝子であるアメロゲン、エナメルリンなどのエナメルタンパク質の遺伝子発現が大きく上昇することが示された。さらにこのエナメル芽細胞の誘導においてNT-4の受容体の1つであるTrkBの発現が誘導され、ERK1/2やp38のリン酸化が起こることや、ERK阻害剤 (PD98059) やp38 MAPキナーゼ阻害剤 (SB203580) の作用から、NT-4がTrkを刺激することによって活性化するMAPキナーゼ系を介して歯の発生過程の後期に起こるエナメル芽細胞の分化に関与することが示された。

さらに近年、miPSCから形成させた胚葉体をNT-4で処理すると、石畳状の上皮様の形態に変化を示すことや、上皮特異的マーカー遺伝子 (CK14) やエナメル芽細胞マーカー遺伝子 (DMP-1やAMG) の発現が顕著に増加することが明らかになった。この分化誘導作用は血清非存在下において特に顕著であり、NT-4単独で歯原性上皮細胞やエナメル芽細胞への分化誘導が促進されることを示している。miPSCからエナメル芽細胞の誘導に成功したこの研究によって、エナメル芽細胞の分化機構の解明のみならず、エナメル質形成不全の治療法や、歯の再生技術への応用の可能性が期待される (Abdullah et al., 2019)。

ラット歯原性上皮細胞株 (SF2細胞) は前エナメル芽細胞株として歯の発生メカニズムの研究に用いられている。このSF2細胞はmiPSCをエナメル芽細胞へ分化誘導することや、歯髄幹細胞を象牙質シアロタンパク質発現細胞へ分化誘導することが報告されている (Arakaki et al., 2012)。これらの分化誘導においてもNT-4などの神経栄養因子が関与している可能性が考えられる。

参考文献

- Abdullah A. N., Miyauchi S., Onishi A., Tanimoto K., Kato K.. Differentiation of mouse-induced pluripotent stem cells into dental epithelial-like cells in the absence of added serum. *In Vitro Cell Dev Biol-Anim*, 55(2), 130-137, 2019.
- Arakaki M., Ishikawa M., Nakamura T., Iwamoto T., Yamada A., Fukumoto E., Saito M., Otsu K., Harada H., Yamada Y., Fukumoto S.. Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. *J Biol Chem*, 287(13), 10590-10601, 2012.
- Kamasaki Y., Nakamura T., Yoshizaki K., Iwamoto T., Yamada A., Fukumoto E., Maruya Y., Iwabuchi K., Furukawa K., Fujiwara T., Fukumoto S.. Glycosphingolipids regulate ameloblastin expression in dental epithelial cells. *J Dent Res*, 91(1), 78-83, 2012.
- Nakamura T., Chiba Y., Naruse M., Saito K., Harada H., Fukumoto S.. Globoside accelerates the differentiation of dental epithelial cells into ameloblasts. *Int J Oral Sci*, 8(4), 205-212, 2016.