

Wnt signaling promotes tooth germ development through YAP1-TGF- β signaling

長野, 良子

<https://hdl.handle.net/2324/7182390>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.



氏名	長野 良子			
論文名	Wnt signaling promotes tooth germ development through YAP1-TGF- β signaling (Wnt 経路は YAP1-TGF- β 経路を介して歯胚の発生を促進する)			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	福本 敏
	副査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副査	九州大学	教授	西村 英紀

論文審査の結果の要旨

歯の発生過程においては、上皮特異的な Wnt/ β -catenin 経路の活性化が重要であり、 β -catenin 経路を活性化した遺伝子改変マウスにおいては、歯胚の発生過程において歯堤の拡大が認められ、歯牙腫を発生することが知られている。しかしながらその分子機序は十分に理解されていない。そこで歯胚の器官培養において CHIR99021 (GSK3 β 阻害剤) を添加し Wnt/ β -catenin 経路を活性化させたところ、細胞増殖抑制による歯胚形態異常が認められた。ところが、この歯胚形態異常は、細胞の増殖亢進だけでは回復が困難であり、細胞増殖とは別の分子基盤が存在することが示唆された。そこで本研究では、Wnt/ β -catenin 経路による歯胚の形態形成の分子制御機構を明らかにすることを目的とした。

歯原性上皮細胞において、CHIR99021 添加により発現変化の認められる遺伝子をマイクロアレイにて分子経路の解析を行なった結果、阻害剤を用いた歯胚においては YAP 経路及び TGF- β 経路が抑制されていること、さらに YAP 経路及び TGF- β 経路の下流シグナル分子の発現抑制も観察された。YAP 及び TGF- β 経路は歯の発生に重要な経路であることが知られているが、これら分子の Wnt/ β -catenin 経路との関連性に関しては不明である。そこで歯原性上皮細胞に CHIR99021 添加すると、YAP1 の発現抑制に依存して TGF- β 経路を抑制し、歯胚の器官培養においても CHIR99021 添加により、YAP 経路及び TGF- β 経路が抑制されて歯胚の形態異常を示した。またこの形態異常は TGF- β 1 の添加により回復した。具体的には CHIR99021 添加では歯胚において星状網細胞の細胞増殖が認められ、逆に外エナメル上皮細胞の細胞数が減少したが、TGF- β 1 の添加により星状網細胞の細胞増殖が抑制され、外エナメル上皮細胞の細胞数が回復した。以上の結果は、歯原性上皮細胞において Wnt/ β -catenin 経路は、YAP1 の発現制御に依存した TGF- β 1 の活性化を介して、歯の形態制御をおこなっていることを示唆するものであった。

本知見は歯の形成異常の原因解明や再生技術に応用可能な知見で、歯の発生機能の理解に寄与する研究成果と言える。よって本研究は博士(歯学)の学位授与に値する。