



令和2年11月6日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

歯の石灰化を制御する新規の受容体を同定 -歯の石灰化を促進する培養技術の開発、再生治療への応用に期待-

【発表のポイント】

- 人体で最も硬い組織である、歯のエナメル質の石灰化機構を制御する受容体 Gpr115 の同定に成功
- Gpr115 を欠失させたマウスでは、エナメル質形成過程の石灰化機構に異常がみられ、エナメル質の形成に異常を生じた
- 本研究の知見により、歯の再生医療における培養歯胚の石灰化制御法の開発が期待される

【概要】

歯の最外層に存在するエナメル質は、人体で最も硬く、歯を守る機能があります。このエナメル質は骨や軟骨などとは異なり、エナメル芽細胞という細胞が分泌した細胞外基質の石灰化によって形成され、独自の石灰化機構を有していますが、石灰化機構が制御されている仕組みはよくわかっていませんでした。

東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野の千葉雄太助教、福本敏教授らのグループは、機能が不明であった Gpr115 という受容体がエナメル質の形成に関与し、歯の石灰化機構を制御していることを見出しました。本研究は、米国国立衛生研究所との共同研究にて行われました。

本結果より、今までに知られていなかった歯の石灰化制御機構が明らかになり、歯の再生の実現のための重要な一歩となります。

この研究成果は、2020年11月6日米国科学誌 *The Journal of Biological Chemistry* に掲載されました。

【詳細な説明】

○研究背景

現在、iPS 細胞などの幹細胞を用いた臓器の再生研究が進んでおり、小型動物では歯の再生が可能となっております。しかし、ヒトの永久歯の形成には生体内の発生段階においても 10 年近くかかるため、再生医療の実用化には臓器形成時間の短縮化が課題となっております。また、試験管内での歯胚培養法では、歯胚の大きさの成長は観察できるものの、歯の最終的な形成段階である石灰化までは誘導できておらず、今後は歯の石灰化のメカニズム解明が最重要課題と考えられています。

G タンパク質共役型受容体(G-protein coupled receptor: GPCR)ファミリーは、既知のタンパク質において最大のファミリーを形成しており、ヒトにおいて 700 種類以上もの分子が発見されています。また、市販の薬剤の約 1/3 はこの GPCR を標的としており、薬剤開発の主な対象分子となっております。GPCR は器官の発生にも重要な役割を有することが多いものの、歯の発生における GPCR の解析は進んでおらず、不明な点が多くありました。

東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野の千葉雄太(ちば ゆうた)助教、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)の研究グループでは、歯に発現する遺伝子のスクリーニングから、今までに機能が全く不明であった GPCR の一つ、Gpr115 という受容体が歯に強く発現していることを発見し、本分子の解析を行いました。

○成果の内容

歯の形成過程における Gpr115 の発現を調べたところ、エナメル質の石灰化に重要な役割を持つ、成熟期のエナメル芽細胞に高発現であることが分かりました。そこで、Gpr115 の歯胚発生過程における役割を明らかにする目的で、Gpr115 の機能を欠失させるように遺伝子操作したマウス(Gpr115 欠損マウス)を作成し解析しました。そのマウスの歯の形成状態を解析してみると、エナメル質の石灰化が悪く、歯が白濁したエナメル質形成不全症^{*1}を呈しておりました。さらに、走査型電子顕微鏡を用いてエナメル質の構造を観察してみると、通常のマウス(野生型マウス)でみられるエナメル質の結晶構造が形成されていないことが明らかとなりました(図 1)。

この原因は、エナメル質の結晶が成長する際に放出される水素イオン^{*2} に Gpr115 が反応し、水素イオンの中和反応酵素である炭酸脱水酵素^{*3}Car6 を生成することでエナメル質の結晶の成長を促進するためであることが判明しました(図 2)。

○今後の展望

本研究より、今までに機能が発見されていなかった Gpr115 が、エナメル芽細胞周囲の水素イオン濃度を調整することで、歯の石灰化に関与していることが新たに判明しました。この結果は歯のエナメル質石灰化メカニズムの解明や、Gpr115 を標的とした薬剤開発により、歯の再生における培養歯胚の石灰化促進法探索の手がかりとなる

ことが期待されます。

【用語説明】

*1 エナメル質形成不全症

歯の最表層を保護するエナメル質の結晶構造に異常があり、歯の変色や硬度の低下がみられる疾患。

*2 水素イオン濃度

水素イオンの濃度指数は pH と呼ばれ、水素イオンの濃度が高い状態は酸性となります。歯の石灰化はアルカリ性で行われるため、水素イオンの中和を行うことで歯の結晶が成長していきます。

*3 炭酸脱水酵素

人体における水素イオンの中和機構として、重炭酸緩衝系が重要な役割を果たしています。重炭酸緩衝系において、炭酸脱水酵素は水素イオンが二酸化炭素と水に変換される反応を促進し、水素イオンの交換を行います。

【論文題目】

Journal: *The Journal of Biological Chemistry*

Title: G-protein coupled receptor Gpr115 (Adgrf4) is required for enamel mineralization mediated by ameloblasts.

Authors: Chiba, Y., Yoshizaki, K., Saito, K., Ikeuchi, T., Iwamoto, T., Rhodes, C., Nakamura, T., de Vega, S., Morell, R. J., Boger, E. T., Martin, D., Hino, R., Inuzuka, H., Bleck, C., Yamada, A., Yamada, Y. and Fukumoto, S.

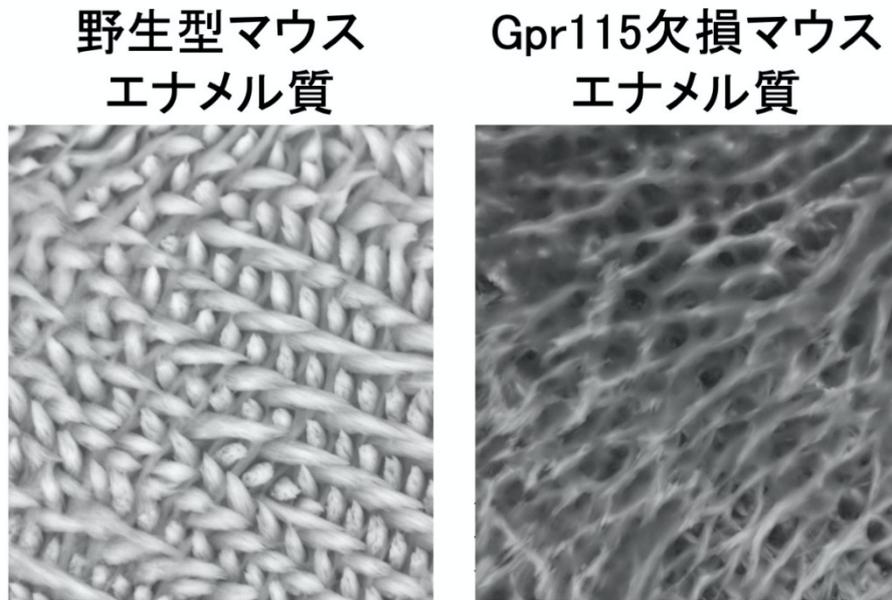
DOI: 10.1074/jbc.RA120.014281

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

【謝辞】

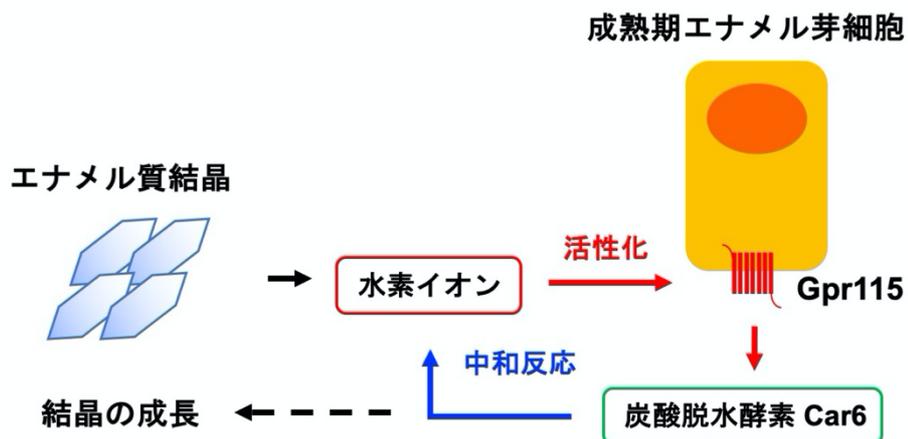
本研究は、米国国立衛生研究所の故 山田吉彦(やまだ よしひこ)元主任研究員との共同研究にて行われました。また、本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業 JSPS KAKENHI 基盤研究(A)17H01606 ならびに研究スタートアップ 18H06286 の一環で行われました。

図1 野生型と Gpr115 欠損マウスのエナメル質の走査型電子顕微鏡像



野生型マウス(左)と Gpr115 欠損マウス(右)のエナメル質結晶構造。野生型マウスではエナメルロッドと呼ばれる結晶構造が形成されているが、Gpr115 欠損マウスでは結晶の形成が見られない。

図2 エナメル質形成過程における Gpr115 の役割



【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野

教授 福本 敏

電話番号:022-717-8380

Eメール:fukumoto@dent.tohoku.ac.jp

東北大学大学院歯学研究科小児発達歯科学分野

助教 千葉 雄太

電話番号:022-717-8382

Eメール:yutan@dent.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科広報室

電話番号:022-717-8260

Eメール:den-koho@grp.tohoku.ac.jp