

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	高 橋 智 子
主 論 文 題 名				
Coupling of angiogenesis and odontogenesis orchestrates tooth mineralization in mice (歯の硬化に必要な血管新生と象牙質形成のカップリング)				
(内 容 の 要 旨)				
骨格系は骨と歯で構成され、身体活動や咀嚼などの機能をサポートすることが知られている。近年、免疫組織科学技術の進歩により骨はその形成・維持過程の細胞・分子メカニズムの理解が飛躍的に進んだ一方、歯は身体の中で最も硬い組織であることから、骨で適用された組織学的、遺伝学的なアプローチを用いることが困難なため、歯の発生における正確な細胞・分子メカニズムは不明のままである。本研究ではまず、従来の硬組織脱灰法などを最適化し、さらに免疫染色のプロトコルを改良した結果、歯髄血管の高解像度3次元可視化に成功した。次に血管新生に必須であることが報告されている血管内皮成長因子 (Vascular endothelial growth factor : VEGF) とその受容体である血管内皮成長因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR) の発現を解析したところ、歯の大部分を占める石灰化組織である象牙質を構成する象牙芽細胞において VEGF の発現が高いことや、象牙芽細胞に割って入る毛細血管の内皮細胞で VEGFR の発現が高いこと、その VEGFR が強発現する血管内皮細胞は、糸状仮足を旺盛に伸ばし、いわゆる「血管先端細胞」マーカーの発現が高いことが判明した。これらの結果に基づき、この VEGFR が強く発現する血管先端細胞様の血管内皮サブタイプを Periodontal tip-like endothelial cell (POTC) と命名した。さらに、象牙芽細胞における VEGF を欠損したマウス (<i>Osx-Cre^{ERT2+}Vegfa^{fllox/fllox}</i>) と血管内皮特異的に VEGFR を欠損したマウス (<i>Cdh5-BAC-Cre^{ERT2+}Vegfr2^{fllox/fllox}:Vegfr2^{iAEC}</i>) の両者において象牙質形成不全や POTC の欠失を示し、メタボローム解析を用いた検討では <i>Vegfr2^{iAEC}</i> マウスにおいて歯の石灰化に必須であるリン酸代謝の低下が示唆された。<i>Vegfr2^{iAEC}</i> マウスの歯髄細胞をシングルセル RNA シークエンスで解析したところ、<i>Vegfr2^{iAEC}</i> マウスでは成熟した象牙芽細胞が低下する一方で、未熟な象牙芽細胞や VEGF を含む低酸素誘導因子の増加を示すとともに、POTC の消失が示された。さらには、組織培養の実験によって、歯髄内の血管は酸素や栄養素を供給することだけでなく、複数の血管内皮細胞由来パラクライン因子 (アンジオクライン因子) の供給によっても象牙質形成に貢献していることが示唆された。 以上より本研究では、身体の中で最も硬い組織である歯の硬化を調節する血管のサブタイプを特定し、このサブタイプと象牙芽細胞間の細胞相互作用は骨格系の構成要素である骨と歯の類似点と相違点の両者を明らかにした。				