

歯根膜に存在する歯周組織幹細胞の同定とその分化機構の解明

研究者所属・職名： 大学院歯学研究科・助教

ふりがな いわやま ともあき

氏名： 岩山 智明

主な採択課題：

- [若手研究（A）「系譜追跡と特異的破壊によるcementogenesisの理解」（2016-2018）」](#)
- [基盤研究（B）「歯根膜における細胞ヒエラルキーの決定とその制御による歯周組織再生」（2019-2021）」](#)

分野：歯周病学、保存治療系歯学

キーワード：歯周病、組織幹細胞、歯根膜、系譜解析、PLAP-1

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

歯と骨の間に存在する線維性結合組織である歯根膜には、線維芽細胞のみならず、組織幹細胞が存在し、歯周組織の構成する分化した細胞を絶えず供給することで恒常性維持を担っている。これらの細胞の分化機構を制御することができれば、歯周病によって失われた歯周組織の効率的に再生療法開発につながると考えられる。しかしながら、組織幹細胞の局在や、同細胞の分化機構については不明な点が多く残されている。本研究は、マウス遺伝学やゲノム編集、シングルセル解析等の技術を応用し、歯根膜に含まれる幹細胞を頂点とする細胞ヒエラルキーの全容を解明することを目的とした。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

近年のシングルセル解析の発展により様々な組織中の細胞ヒエラルキーが解明されている。しかしながら靱帯様の強固な線維が豊富な歯根膜は全細胞をバイアスなく解析することが困難であった。そこで、我々の研究室で発見した歯根膜特異的分子PLAP-1に着目し、歯根膜中の細胞を特異的に標識するノックインマウスを新たに作製し、課題解決に用いた。

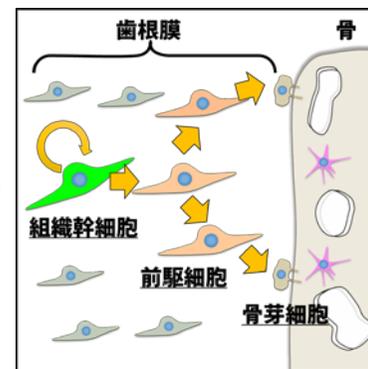


図1 歯根膜の細胞ヒエラルキー

歯根膜に存在する歯周組織幹細胞の同定とその分化機構の解明

研究成果

- どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

歯根膜の血管周囲に存在する組織幹細胞の同定

歯根膜中のNestin陽性細胞の系譜解析により、同細胞が毛細血管近傍の周皮細胞として局在し、歯周組織が創傷を受けると一時的に増殖・分化し、組織修復を担っていることを明らかとした。さらに、長期H2BGFP標識保持細胞を同定し、同細胞も歯周組織の損傷を受けて増殖する、quiescentな幹細胞であることを明らかとした。

歯根膜細胞特異的マウスの作製と単離方法の開発

歯根膜特異的分子Periodontal Ligament Associated Protein-1(PLAP-1)の遺伝子座にGFPとCreERをノックインした新規遺伝子組換えマウスを作製した。GFP発現が歯根膜に限局していることを確認し、GFP発現を指標に歯根膜細胞を効率的に単離・解析する手法を開発した。

分化調節因子の同定

歯根膜中の前駆細胞集団としてZbp1陽性細胞を見出し、ゲノム編集により作製した同遺伝子KO細胞クローンの解析などから、Zbp-1が骨芽細胞への分化を亢進していることを明らかとした。同様の手法でKO細胞を作製し、骨形成初期過程に関わる遺伝子の機能解析を行った。

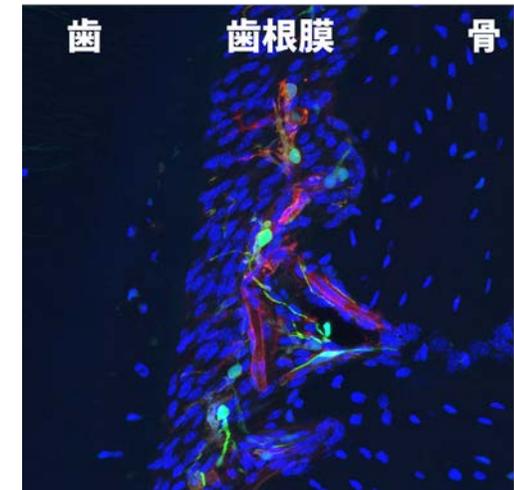


図2 歯根膜の血管（赤）近傍に存在するNestin陽性細胞（緑）

今後の展望

- 今後の展望・期待される効果

歯根膜細胞特異的マウスと開発した単離方法を利用し、歯根膜に含まれる細胞のシングルセル解析を進めることで、歯根膜の細胞ヒエラルキーの全容を解明し、予知性の高い歯周組織再生療法の開発へとつなげる。さらに同マウスを用いることで歯根膜特異的に遺伝子の機能解析が可能であり、歯根膜細胞の分化メカニズムの解明が期待される。

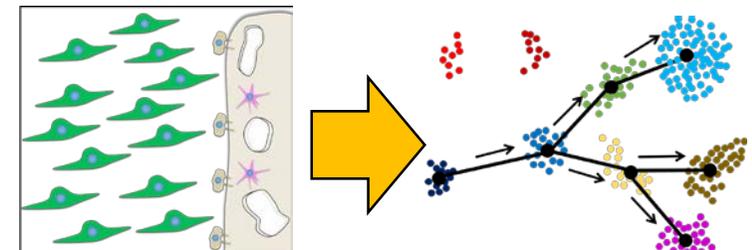


図3 歯根膜細胞特異的マウスを用いた細胞ヒエラルキーの決定