
教授就任総説

歯根象牙質形成を再考する

馬場 麻人

キーワード：歯根象牙質, Hertwig's epithelial root sheath (HERS), Wnt/ β -Catenin, fibroblast growth factor (FGF)

The New Insight into Radicular Dentin Formation

Otto BABA

Abstract : Dentin is mineralized connective tissue, which consists of two parts, coronal dentin covered by enamel and radicular dentin by cementum. Although both parts are formed by odontoblasts, biophysical and biochemical properties are indeed different, which evoke the specific system for radicular dentin formation. One of the critical factor of radicular dentin formation is Hertwig's epithelial root sheath (HERS), which leads proliferation and differentiation of odontoblasts under the control of TGF- β /BMP signaling, and the ablation or over-expression of constituent molecules showed the specific malformation of radicular dentin. Wnt/ β -catenin signaling is the other candidate of dentin formation which may regulate differently on crown and root formation. Fibroblast growth factor (FGF) 18 is possible downstream molecule of this signaling. Interestingly, the expression of FGF18 transcripts was detected during root formation, but not crown formation in rat mandibular molar. While possible receptors, FGFR2 and FGFR3, were continuously observed in both crown and root formation, those suggested that coronal and radicular dentin might be formed under the continuous and/or reciprocal control of different FGFs. The clarification of these systems may open new insight into the tissue regeneration and/or engineering of tooth and periodontium.

I. 緒 言

ヒトの歯は、歯冠と歯根に区分することができる。そして歯冠象牙質はその表面をエナメル質で覆われ、歯根象牙質はセメント質より覆われており、このセメント質と歯槽骨の双方に、両者を繋ぐ歯周靭帯（歯根膜線維）を埋入させることで歯は顎骨に固定されている。しかしながらこのような構造は、ヒトを含む哺乳類では観察することができるが、系統発生的には特殊な形態であると言え、例えば魚類では、哺乳類の歯根様構造を持たない歯が、歯足骨という骨組織の上に存在している。このように進化の過程では、哺乳類に観られる歯根は後天的

に獲得されたものであると考えられ、また哺乳類の象牙質においては歯冠と歯根においては異なった物性があることが報告されていることから、歯根象牙質形成の制御メカニズムは歯冠とは異なったものであると考えられる。今後、歯周組織再生などを考える上で、この歯冠と歯根において、異なる物性や遺伝子変異の表現型について整理し、歯根の形成機序を再検討することは重要であると考えられる次第である。

II. 歯冠・歯根象牙質の異なった物性

以前から歯冠と歯根の象牙質の物性の相違に注目し

た研究は行われており、ナノスケールの領域での象牙質の硬さおよびヤング率（縦弾性係数）の計測によっても、ウシ歯冠での測定値は歯根に比して大きくなっており、エネルギー分散型 X 線分析によって Ca 含有量、Ca/P 比が歯冠で大きいことが確認され、歯冠の石灰化度が高いことが示唆されている¹⁾。またウシ切歯象牙質抽出物の比較検討では、歯冠において亜リン酸含有量が多く、ウシ象牙質切片に組織化学的染色を施すと、歯冠においてリンタンパク質である dentin phosphophoryn (DPP) の存在を示す陽性反応が、歯根より強く確認された²⁾。この DPP は dentin sialophosphoprotein (DSPP) が翻訳後、この DPP と dentin sialoprotein (DSP) に切断されることで生じる、象牙質の非コラーゲン性タンパク質である³⁾。この DSPP は、見出された当初は象牙質特異的タンパク質であると考えられ、実際に象牙芽細胞と歯胚の前エナメル芽細胞にその mRNA の発現が認められた^{4,5)}。またその構造から bone sialoprotein (BSP), osteopontin (OPN), dentin matrix protein 1 (DMP1), matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) と同じく Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein (SIBLING) ファミリーに分類される⁶⁾。このうち DSPP と DMP1 は特によく似た構造をもち、どちらも N 末端側 (DSPP では DSP) に糖鎖が、C 末端側 (DSPP では DPP) にはリン酸基が多く、その構造で Ca イオンを補足しながら石灰化を調節していると考えられている⁷⁾。Takagi ら²⁾ の観察では DPP が有意に歯冠に多く局在していることが示唆されたが、同じく DSPP の断片である DSP, そして DMP1 の C 末端断片も、我々の免疫染色を用いた結果では、やはり歯冠に有意に多く局在していることが確認された^{8,9)} (図 1)。このようなリンタンパク質の局在差が、形成される歯冠と歯根の石灰化度の差に反映されていることは理解できるが、タンパク質の局在差自体は、象牙芽細胞の密度¹⁰⁾ や象牙細管の数が歯冠の方が多い¹¹⁾ というようなことでは説明しきれない。その根本的な切り替わりについては検討を要するところであり、以下の遺伝子変異の表現型に手がかりがあるのではないかと考える。

Ⅲ. 遺伝子変異の歯冠と歯根象牙質での異なった表現型

前節では、歯冠と歯根の物性について考察したが、これら象牙質形成のメカニズムの差を考える上でもヒントとなり得るのが、遺伝子疾患の表現型である。ヒト疾患では、常染色体優性の遺伝子疾患である Dentin dysplasia (DD) において、歯根形成に顕著な異常を示す例が報告されている¹²⁾。この DD は、Shields ら¹³⁾ によって、Type I (dentin dysplasia) および Type II (anomalous dysplasia of dentin) に分類され、Witkop¹⁴⁾ により、DD-I (radicular dentin dysplasia) と DD-II (coronal dentin dysplasia) に分類された。このうち DD-II は、これまでの研究によって、DSPP (dentin



図 1 8 週齢ラット第一臼歯パラフィン切片に対する抗 DSP 抗体を用いた免疫染色像
矢頭は歯頸線を示す。歯冠部で歯根部より濃染しており、DSP がより多く局在していることが示唆される。Bar は 200 μ m

sialophosphoprotein) 遺伝子の変異によって起こることが報告されている¹⁵⁾ が、DD-I は未だその原因遺伝子は明らかになっていない。そして DD-I は、Witkop に“radicular dentin dysplasia”と命名されたように、エナメル質に異常は認められないものの、歯根の成長に異常があり、乳歯、永久歯ともに根の短縮が認められる¹⁶⁾。

このようなヒト疾患モデルだけではなく、人為的に作製された遺伝子変異動物でも、歯冠と歯根での疾患表現型の差異は報告されている。Matrix Gla Protein (MGP) は、遺伝子欠損マウスにおいて、動脈の石灰化、成長板軟骨の早期石灰化などがおこり¹⁷⁾、逆に強制発現させた動物では骨、象牙質の石灰化抑制が観察され¹⁸⁾、MGP の石灰化抑制機能が確認されている。そして非常に興味深いことに、この強制発現動物においては、歯冠象牙質に比較して歯根象牙質の石灰化がより抑制されている¹⁸⁾。以上、ここに紹介した遺伝子変異による表現型の差も、やはり前節で述べた歯冠と歯根の異なる組成を生ずるメカニズムの差によるものと推察される。

Ⅳ. 歯根形成のメカニズム

1. TGF- β /BMP シグナル伝達による、HERS 分化の制御、象牙芽細胞の増殖・分化

さて歯根形成において重要な役割を果たすのが、Hertwig's epithelial root sheath (HERS) であり、歯根形成に障害 (すなわち短い歯根) が現れるようなケースでは、HERS の分化・伸長に障害があることが報告されている。

このパターンの一つの例として nuclear factor I (NFI) をコードする遺伝子の欠損が挙げられる。NFI は、哺乳類では *Nfi-A*, *-B*, *-C*, *-X* の4つの遺伝子から翻訳されるが、これらの分子は DNA 複製制御^{19, 20)} や、遺伝子発現調節などに関わっていることが明らかになっている²¹⁾。そして中でも、*Nfi-C* 遺伝子欠失マウスにおいては、臼歯歯根象牙質の短小化、切歯の舌側象牙質の欠損ということが報告された²²⁾。

さて前述のように HERS は、歯根形成に重要な役割を果たすが、その中で鍵をなすのが、TGF- β /BMP シグナル伝達であり、その中心的な役割を果たすのが *Smad4* である²³⁾。この *Smad4* の発現を欠失させることで、HERS は歯根形成を誘導できなくなるが、この解析の中で、*Smad4* が歯胚上皮細胞 (HERS 側) の Sonic hedgehog (Shh) を介して間葉細胞 (歯髄側) の *Gli1* の活性を高め NFI-C を機能させることで、象牙芽細胞の分化を誘導し、歯根象牙質形成、伸長に働くことが分かってきた²⁴⁾。もちろん *Smad4* 欠失においては、歯根のみならず、エナメル質形成にも障害が生じるが²⁴⁾、シグナル伝達の下流にある *Nfi-C* 遺伝子欠失動物では、その障害は歯根部に限定するようである²⁵⁾。そしてこの歯根形成部では、HERS の内側で象牙芽細胞の配列が乱れており、HERS の伸長、象牙芽細胞の増殖分化、歯髄細胞の増殖という要素の調和が乱れていることが示唆される。

このような歯髄の細胞増殖に注目すると、ラット臼歯の tritium thymidine 取り込み実験により、歯髄細胞への取り込みが、歯根象牙質形成期に一致して増大することが報告されている²⁶⁾。また 5-bromo-2'-deoxy-uridine (BrdU) のラット歯髄細胞への取り込みを観察したところ、下顎第一臼歯の歯根形成開始時期になると、エナメル器 (上皮) の開口部位の歯髄細胞に、細胞増殖を示す BrdU の取り込みが認められるようになり、連続投与により歯根歯髄は BrdU 取り込み細胞で満たされる²⁷⁾ (図2)。これは、歯根形成期に特異的な歯髄細胞の増殖が存在し、歯冠から歯根形成期にかけて、細胞増殖の制御も変化することを示唆している。結果、歯根形成期において特異的に、HERS - 象牙芽細胞 - 歯髄細胞の3要素が調和的に増殖、機能することが予想される。

Runx2 と *Osterix (Osx)* は骨芽細胞分化に重要な役割を果たす転写因子であることが知られており²⁸⁻³⁰⁾、特に *Osx* は前骨芽細胞から骨形成を促す細胞への分化に関わっている³¹⁾。この *Osx* は、象牙質形成過程でも発現が認められ、臼歯においては、歯冠形成および歯根形成期の象牙芽細胞で発現するが、基質形成の進行とともに発現は認められなくなる。即ち歯根形成が始まったステージでは、歯冠の象牙芽細胞には発現は観察されない³²⁾。非常に興味深いことに I 型コラーゲンもしくはオスカルシンのプロモーターを利用して *Osx* の遺伝子欠損を生じさせると、それぞれの欠失動物には類似した表現型、即ち歯根の短縮と根分岐部の象牙質の菲薄化が観

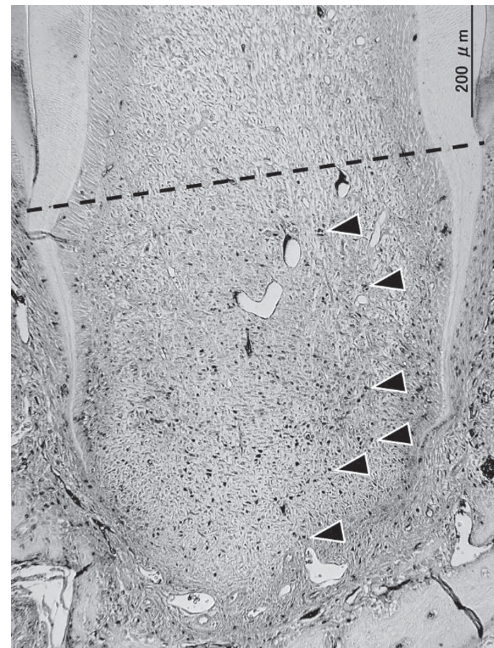


図2 1週齢ラットに1週間 BrdU を腹腔投与後、2週齢ラット下顎第一臼歯パラフィン切片における BrdU 検出像

点線より下部が歯根歯髄部である。歯根形成期に歯髄細胞は、歯根形成と同期して増殖するため、矢頭で示されるように、多くの歯根歯髄細胞の核に BrdU が取り込まれていることが確認される。Bar は 200 μ m

察される³²⁾。また、*Osx* の発現は、NFI-C 遺伝子欠失動物では著しく低下しており、またこの動物の培養歯髄細胞でも同様な発現低下が観られる³³⁾。また逆に NFI-C 遺伝子の培養細胞での過剰発現は、細胞分裂能の低下と I 型コラーゲン、DMP1, DSPP の発現上昇を招き、以上より *Osx* の発現は、NFI-C 発現によって調節されている可能性が示唆された³³⁾。

以上をまとめると、歯根形成の過程において HERS の分化 - 歯根象牙質形成は、*Smad4* (TGF- β /BMP) \rightarrow *Shh* \rightarrow *Gli* \rightarrow NFI-C \rightarrow *Osx* \rightarrow 基質タンパク質という制御カスケードによってコントロールされている可能性があり、HERS 形成が間葉系の歯髄細胞の増殖・分化に影響を与え、歯冠形成から歯根形成へのシステム変換のスイッチの役割を果たしていることが示唆される。

2. Wnt/ β -catenin と FGF シグナルによる象牙質形成制御

Wnt/ β -catenin のシグナル伝達経路は、多くの細胞機能 (器官形成や成長、あるいは組織の恒常性維持に関わるような細胞増殖・細胞分化・細胞移動) に関わっている³⁴⁾。象牙質形成においても例えば、*Wnt10a* は象牙芽細胞において DSPP と共発現しており、さらに DSPP

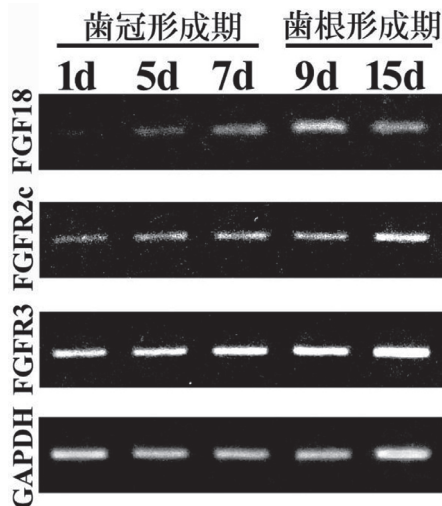


図3 ラット下顎第一大臼歯における FGF18 および受容体である FGFR2c・R3 の発現 (RT-PCR) FGF18 は歯冠形成期の終わりから歯根形成期にかけて発現が上昇する。一方受容体である FGFR2c・R3 は、持続的に発現している。(Baba O et al., *Odontology* 2015⁴⁰⁾ より改編)

の発現を調節していることが示唆されている³⁵⁾。また β -catenin の細胞内分解を抑えることで、その下流にあると考えられる遺伝子発現を過剰にする手法では、歯冠・HERS の形成は、ほぼ正常にかかわらず、歯根は短くなり、低石灰化を示す象牙質が過剰に形成されることが確認されている^{36,37)}。この際 biglycan や DSPP の分泌は低下することから象牙芽細胞の最終分化に影響があることが示唆された³⁷⁾。

さて Wnt/ β -catenin シグナルの下流で発現する分子としては、FGF も候補として考えられる。このうち骨芽細胞系の細胞において、FGF18 の発現は、 β -catenin が TCF/LEF および Runx2 に結合することによる転写調節下にあることが明らかにされている³⁸⁾。さらに、この FGF18 は、受容体である FGFR2c を介して、骨芽細胞の増殖・分化を促進し、逆に FGFR3c を介して軟骨細胞の増殖・分化を抑制することが報告されている³⁹⁾。この FGF18 の発現を、ラット臼歯の歯冠象牙質形成期から、歯根象牙質形成期にかけて観察したところ、大変興味深いことに、象牙芽細胞において、歯冠形成期には低い発現が、歯根形成期直前から有意に上昇してくることが観察された⁴⁰⁾ (図3)。また受容体である FGFR2 および FGFR3 の発現は変化なく維持されていたことから、歯冠から歯根象牙質形成においては何種類かのリガンドである FGF がその形成制御に関わっていることが示唆された⁴⁰⁾ (図3)。

もちろんここで注意しなければならないのは、歯冠は歯冠形成期にのみ形成されるのではないことである。即

ち歯根形成期になっても、歯冠部には象牙芽細胞は存在し、わずかではあるが、象牙質形成は進行している。一方、我々の観察では、歯冠部の象牙芽細胞にも歯根形成期より FGF18 の発現は認められるようになっており⁴⁰⁾、1つの象牙芽細胞は、成長過程で少なくとも制御を受ける FGF を変えながら象牙質を形成していることが示唆される。さらに考えれば、一次象牙質・二次象牙質・修復象牙質という変化も、異なる FGF リガンドによって調節を受けた結果ではないかと予測される。また FGF は、HERS 形成の制御にも関与していることは既に報告があり、HERS 形成、歯根形成開始のスイッチとなっていることも報告されている⁴¹⁾。

V. まとめと系統発生的な背景

以上多くの報告より、HERS 形成は、歯根象牙質形成にとって非常に重要なイベントであり、その時点で象牙芽細胞の増殖・分化の制御が大きく変わり、さらには Wnt/ β -Catenin-FGF のシグナリングのように象牙芽細胞に作用することで、歯冠-歯根象牙質の基質形成などを変化させるシステムが存在する可能性が示唆された。

さて、緒言で述べたような、魚類-両生類-爬虫類-哺乳類という、系統発生的な流れの中では、歯は歯足骨の上に、哺乳類のような歯根構造をもたない歯が載った形で存在する状況から、歯根と歯周組織を獲得していったと考えられるが、以上のような歯根形成に作用するシステムは、この系統発生的変化の中で得られたものでないかと考えられる。実際、メダカのような魚類では、顎歯および咽頭歯は歯足骨の上に載っており、歯の脱落の際には、歯足骨は破骨細胞によって吸収され⁴²⁾、それはあたかも乳歯歯根が破骨細胞によって吸収され、乳歯が脱落するが如くである。このようなことから、歯根象牙質の形成制御機序には、部分的に歯足骨の形成制御機構が痕跡的に残っていると推察するが、この推論については、哺乳類歯根に発現する相同遺伝子の、歯足骨における発現解析などによって更なる検討が必要であることを申し添えて、本稿を終わりとしたい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、四国歯学会会長河野文昭教授ならびに四国歯学会編集委員の皆様にご心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Inoue T, Saito M, Yamamoto M, Debari K, Kou K, Nishimura F and Miyazaki T: Comparison of nanohardness between coronal and radicular intertubular dentin. *Dent Mater J* 28, 295-300 (2009)
- 2) Takagi Y, Nagai H and Sasaki S: Difference in Noncollagenous Matrix Composition Between Crown and Root Dentin of Bovine Incisor. *Calcif Tissue Int* 42,

- 97-103 (1988)
- 3) MacDougall M, Simmons D, Luan X, Nydegger J, Feng J and Gu TT: Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcripts coded by a gene on human chromosome 4. Dentin phosphoprotein DNA sequence determination. *J Biol Chem* 272, 835-842 (1997)
 - 4) Butler WT, Bhowan M, Brunn JC, D'Souza RN, Farach-Carson MC, Happonen R-P, Schrohenloher RE, Seyer JM, Somerman MJ, Foster RA, Tomana M and van Dijk S: Isolation, Characterization and Immunolocalization of a 53-kDal Dentin Sialoprotein (DSP). *Matrix* 12, 343-351 (1992)
 - 5) Ritchie HH, Berry JE, Somerman MJ, Hanks CT, Bronckers ALJJ, Hotton D, Papagerakis P, Berdal A and Butler WT: Dentin sialoprotein (DSP) transcripts: developmentally-sustained expression in odontoblasts and transient expression in pre-ameloblasts. *Eur J Oral Sci* 105, 405-413 (1997)
 - 6) Fisher LW and Fedarko NS: Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins. *Connect Tissue Res* 44 (Suppl 1), 33-40 (2003)
 - 7) Qin C, Baba O and Butler WT: Posttranslational Modifications of SIBLING Proteins and their Roles in Osteogenesis and Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 15, 126-136 (2004)
 - 8) Baba O, Qin C, Brunn JC, Wygant JN, McIntyre BW and Butler WT: Co-localization of dentin matrix protein 1 (DMP1) and dentin sialoprotein (DSP) at late stages of rat molar development. *Matrix Biol* 23, 371-379 (2004)
 - 9) Baba O, Qin C, Brunn JC, Terashima T, Bonewald L and Butler WT: Immunolocalization of dentin matrix protein 1 (DMP1) fragments in rat molar. *Proceedings of 8th International Conference of the Chemistry and Biology of Mineralized Tissues*, 143-146 (2006)
 - 10) Murray PE, Stanley HR, Matthews JB, Sloan AJ and Smith AJ: Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93, 474-482 (2002)
 - 11) Schilke R, Lisson JA, Bauß O and Geurtsen W: Comparison of the number and diameter of dentinal tubules in human and bovine dentine by scanning electron microscopic investigation. *Arch Oral Biol* 45, 355-361 (2000)
 - 12) Rushton MA: A case of dentinaldysplasia. *Guys Hosp Rep* 89, 369-373 (1939)
 - 13) Shields ED, Bixler D and El-Kafrawy AM: A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol* 18, 543-554 (1973)
 - 14) Witkop CJ Jr: Hereditary defects of dentin. *Dent Clin North Am* 19, 25-45 (1974)
 - 15) Rajpar MH, Koch MJ, Davies RM, Mellody KT, Kielty CM and Dixon MJ: Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization. *Hum Mol Genet* 11, 2559-2565 (2002)
 - 16) Özer L, Karasu H, Aras K, Tokman B and Ersoy E. Dentin dysplasia type I: Report of atypical cases in the permanent and mixed dentitions. *Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98, 85-90 (2004)
 - 17) Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR and Karsenty G: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386, 78-81 (1997)
 - 18) Kaipatur NR, Murshed M and McKee MD: Matrix Gla Protein Inhibition of Tooth Mineralization. *J Dent Res* 87, 839-844 (2008)
 - 19) Nagata K, Guggenheimer RA, Enomoto T, Lichy JH and Hurwitz: Adenovirus DNA replication *in vitro*: Identification of a host factor that stimulates synthesis of the preterminal protein-dCMP complex. *Proc Natl Acad Sci* 79, 6438-6442 (1982)
 - 20) Nagata K, Guggenheimer RA and Hurwitz: Specific binding of a cellular DNA replication protein to the origin of replication of adenovirus DNA. *Proc Natl Acad Sci* 80, 6177-6181 (1983)
 - 21) Gronostajski RM: Roles of the NFI/CTF gene family in transcription and development. *Gene* 249, 31-45 (2000)
 - 22) Steele-Perkins G, Butz KG, Lyons GE, Zeichner-David M, Kim H-J, Cho M-I and Gronostajski RM: Essential Role for NFI-C/CTF Transcription-Replication Factor in Tooth Root Development. *Mol Cell Biol* 23, 1075-1084 (2003)
 - 23) Xu X, Han J, Ito Y, Bringas P Jr, Deng C and Chai Y: Ectodermal Smad4 and p38 MAPK are functionally redundant in mediating TGF- β /BMP signaling during tooth and palate development. *Dev Cell* 15, 322-329 (2008)
 - 24) Huang X, Xu X, Bringas Jr P, Hung YP and Chai Y: Smad4-Shh-Nfic signaling cascade-mediated epithelial-mesenchymal interaction is crucial in regulating tooth root development. *J Bone Miner Res* 25, 1167-1178 (2010)
 - 25) Lee T-Y, Lee D-S, Kim H-M, Ko JS, Gronostajski RM, Cho M-I, Son H-H and Park J-C: Disruption of *Nfic* Causes Dissociation of Odontoblasts by interfering With the Formation of Intercellular Junctions and Aberrant Odontoblast Differentiation. *J Histochem Cytochem* 57,

- 469-476 (2009)
- 26) Pinzon RD, Toto PD and O'Malley JJ: Kinetics of rat molar pulp cells at various ages. *J Dent Res* 45, 934-38 (1966)
- 27) 馬場麻人, 寺島達夫, 田畑 純, 高野吉郎: ラット臼歯歯冠形成期から歯根形成期における歯髄細胞増殖活性の変化. *J Oral Biosci (Suppl)* 49, 88 (2007)
- 28) Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S and Kishimoto T: Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 89, 755-764 (1997)
- 29) Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB and Owen MJ: *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 89, 765-771 (1997)
- 30) Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR and de Crombrughe B: The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 108, 17-29 (2002)
- 31) Nakashima K and de Crombrughe B: Transcriptional mechanism in osteoblast differentiation and bone formation. *Trends Genet* 19, 458-466 (2003)
- 32) Kim TH, Bae CH, Lee JC, Kim JE, Yang X, de Crombrughe B and Cho ES: Osterix regulates tooth root formation in a site-specific manner. *J Dent Res* 94, 430-438 (2015)
- 33) Zhang H, Jiang Y, Qin C, Liu Y, Ho SP and Feng JQ: Essential role of osterix for tooth root but not crown dentin formation. *J Bone Miner Res* 30, 742-746 (2015)
- 34) Logan CY and Nusse R: The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 20, 781-810 (2004)
- 35) Yamashiro T, Zheng L, Shitaku Y, Saito M, Tsubakimoto T, Takada K, Takano-Yamamoto T and Thesleff I: *Wnt10a* regulates dentin sialophosphoprotein mRNA expression and possibly links odontoblast differentiation and tooth morphogenesis. *Differentiation*. 75, 452-462 (2007)
- 36) Kim T-H, Lee J-Y, Baek J-A, Lee J-C, Yang X, Taketo MM, Jiang R and Cho E-S: Constitutive stabilization of β -catenin in the dental mesenchyme leads to excessive dentin and cementum formation. *Biochem Biophys Res Commun* 412, 549-555 (2011)
- 37) Bae CH, Lee JY, Kim TH, Baek JA, Lee JC, Yang X, Taketo MM, Jiang R and Cho ES: Excessive Wnt/ β -Catenin signaling disturbs tooth-root formation. *J Periodont Res* 48, 405-410 (2013)
- 38) Reinhold MI and Naski MC: Direct interactions of *Runx2* and canonical Wnt signaling induce *FGF18*. *J Biol Chem* 282, 3653-3663 (2007)
- 39) Ohbayashi N, Shibayama M, Kurotaki Y, Imanishi M, Fujimori T, Itoh N and Takada S: *FGF18* is required for normal cell proliferation and differentiation during osteogenesis and chondrogenesis. *Genes Dev* 16, 870-879 (2002)
- 40) Baba O, Ota MS, Terashima T, Tabata MJ and Takano Y: The expressions of transcripts for fibroblast growth factor 18 and its possible receptors during the postnatal dentin formation in rat molars. *Odontology* 103, 136-142 (2015)
- 41) Yokohama-Tamaki T, Ohshima H, Fujiwara N, Takada Y, Ichimori Y, Wakisaka S, Ohuchi H and Harada H: Cessation of *Fgf10* signaling, resulting in a defective dental epithelial stem cell compartment, leads to the transition from crown to root formation. *Development* 133, 1359-1366 (2006)
- 42) Nemoto Y, Higuchi K, Baba O, Kudo A and Takano Y: Multinucleated osteoclasts in medaka as evidence of active bone remodeling. *Bone* 40, 399-408 (2007)