

論文審査の結果の要旨

| | | | | |
|------|---|----------------|----|---------------------|
| 報告番号 | 甲 <input type="checkbox"/> 甲口保 乙 <input type="checkbox"/> 乙口保 口 修 | 第 498 号 | 氏名 | Anrizandy Narwidina |
| 審査委員 | 主 査 松香 芳三 副 査 尾崎 和美 副 査 三好 圭子 | | | |

題 目

Iroquois homeobox 3 regulates odontoblast proliferation and differentiation mediated by Wnt5a expression

(ホメオボックス型転写因子Irx3はWnt5aの発現に関与し象牙芽細胞の増殖と分化を調整する)

要 旨

イロコイホメオボックス (Irx) 遺伝子は、線虫からヒトに至るまで広範囲の種に進化的に保存されているTALEクラスホメオボックス遺伝子であり、Irx1-6の6種類で構成され、それぞれが特異的かつ局所的な発現を示すことで、さまざまな組織発生過程において重要な機能を有していると考えられている。本論文はIrx遺伝子群の歯の発生過程における発現と、Irx遺伝子群のうちIrx3の歯の発生過程における役割を明らかにすることを目的とした。生後1日齢のマウス歯胚由来cDNAを用いて、Irx遺伝子の発現をRT-PCR法で解析したところ、Irx4を除くすべてのIrx遺伝子が発現していることを見出した。また、Irx1-3は歯原性上皮細胞株M3H1細胞に発現し、Irx3およびIrx5は歯原性間葉細胞株mDP細胞で発現することを明らかにし、Irx3のみ両細胞に発現していることを見出した。胎生13.5日齢のマウス歯胚の組織切片を用いて免疫組織学的検討を行なったところ、同様に歯原性上皮および歯原性間葉にIRX3が発現することを明らかにした。Irx3はmDP細胞が石灰化する過程において発現することから、siRNA法を用いて内因性Irx3の発現を抑制したところ、mDP細胞の増殖および石灰化が阻害されることを見出した。さらに、歯原性細胞の増殖と分化に関わるWntおよびBmp遺伝子の発現について、mDP細胞を用いて定量的PCR法にて解析したところ、Wnt3a、Wnt5a、Bmp4が強く発現していることを見出し、内因性Irx3の発現抑制は、Wnt5aの発現のみ有意に抑制することを明らかにした。以上の結果から、Irx3はWnt5aの発現を制御することで歯原性間葉細胞の増殖と分化において機能していることが示唆された。

本論文は、Irx遺伝子が歯の発生過程において重要な役割を果たしていることを示唆するものである。本知見は、歯の発生メカニズムの解明への貢献、さらには歯科疾患の新規治療法開発に繋がることを期待され、生命科学の発展に寄与するところが多大であると考えられ、博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。