

論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 緒方 佳代子
論文題目	The crucial role of the TRPM7 kinase domain in the early stage of amelogenesis
(論文内容の要旨)	
【目的】	
本研究はイオンチャネルとキナーゼ機能を併せ持つユニークな分子であるTRPM7に着目し、そのキナーゼ機能の歯の発生や石灰化における役割について検討を行った。	
【材料および方法】	
①TRPM7キナーゼドメインの点変異ノックインマウス (KRマウス) はキナーゼ活性欠失型であり、このKRマウスの切歯表現型を μ CT解析、走査型電子顕微鏡/エネルギー分散型X線分光法、ビッカース硬度測定にて野生型マウスと比較した。②全身組織でのTRPM7の発現をqRT-PCR、 <i>in situ</i> hybridizationを用いて検討した。③歯の発生におけるTRPM7の発現を免疫組織染色法にて観察した。④エナメル上皮細胞を採取し、パッチクランプ法にてTRPM7様電流の解析を行った。⑤免疫組織染色法、共免疫沈降法、ウェスタンブロット法にてエナメル芽細胞におけるTRPM7キナーゼの細胞内シグナル伝達を解析した。	
【結果】	
①KRマウス切歯は白色を帯び、野生型マウスに比べ、エナメル質の体積減少と石灰化や硬度の低下を認めた。②TRPM7の遺伝子発現は、他の組織に比べエナメル芽細胞や象牙芽細胞に高い発現を認めた。③TRPM7は鐘状期歯胚のエナメル器に発現を認め、発生が進むとエナメル芽細胞と象牙芽細胞に発現を認めた。④エナメル上皮細胞にはTRPM7が発現しチャネル機能を有しており、その機能はKRマウスでも同様に認められた。⑤野生型マウスに比べ、KRマウスのエナメル芽細胞ではSmadやMAPK経路のシグナル抑制と転写因子CREBのリン酸化の低下を認め、マウス切歯歯原性上皮細胞株 (mHAT9d) でTRPM7とCREBの結合が確認された。	
【考察および結論】	
TRPM7は歯に高発現し、エナメル芽細胞においてTRPM7キナーゼはエナメル質形成初期にCREBのリン酸化を介してBMPシグナル活性を制御する重要な役割を果たすことが示唆された。	