

哺乳類の歯列の異形歯性と二生歯性の発生メカニズム

山中 淳之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻
神経病学講座 歯科機能形態学分野

Developmental Mechanisms Regulating Heterodonty and Diphyodonty of Mammalian Dentition

Atsushi Yamanaka

Department of Oral Anatomy, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Abstract

Mammalian dentition is characterized by regional differentiation into incisors, canines, premolars and molars on each jaw quadrant (heterodonty), and single tooth replacement during lifetime (diphyodonty). Despite their significance in mammalian biology and paleontology, little is known about the developmental mechanisms regulating tooth type determination and diphyodont tooth replacement. The mouse, the most popular laboratory animal, is not appropriate for the investigation of heterodonty and diphyodonty, because of its highly specialized dentition. The house shrew, *Suncus murinus*, has been implicated to be potentially an excellent model organism to study the mammalian basal condition of tooth development. Using this model organism, the tooth-forming regions for all tooth types have been precisely located in the developing jaws. The expression domain of *Bmp4/Msx1* prior to odontogenesis corresponds to the incisor-forming region, whereas that of *Fgf8/Barx1* corresponds to the molar-forming region. The model for tooth type determination established in the lower jaw of the mouse, will be applicable to both upper and lower jaws of the house shrew. In addition, the developmental sequence of tooth germs in the house shrew indicates that two adjacent primary enamel knots do not develop simultaneously, but with a constant time lag. This mode of tooth replacement can be explained by a sequential inhibitory cascade from developmentally preceding adjacent tooth germs. On the basis of the new knowledge on tooth development of the house shrew, this article discusses the developmental mechanisms regulating mammalian heterodonty and diphyodonty, and considers future prospects in the field of evolutionary developmental biology.

Key words: tooth development, mammalian evolution, tooth type, tooth replacement, house shrew

I. はじめに

我々ヒトを含め哺乳類の歯列は、爬虫類や魚類といった他の脊椎動物の歯列と比較すると、二つの大きな特徴を持っている^{1,2,3)}。一つは異形歯性 (heterodonty) である。哺乳類の歯は、近心から遠心方向へ切歯、犬歯、小白歯、大白歯に分化しており、歯種ごとに特有の形態を持っている。歯数は限定されており、有胎盤哺乳類では基本歯式 $I3/3 C1/1 P4/4 M3/3 = 44$ を示す (図1A)。基本的に哺乳類の歯数はこれと同じか減少する傾向がある。一方で、爬虫類などの歯列は同形歯性 (homodonty) を示し、多数の単純な円錐形の歯がずらりと並んでいる。哺乳類の歯列の二つ目の特徴は二生歯性 (diphyodonty) である。哺乳類の乳歯は一生に一回だけ永久歯に生えかわる。ただし、生えかわるのは切歯、犬歯、小白歯であり、これらが代生歯 (successional teeth) と呼ばれるのに対し、大白歯は乳歯列の遠心に付加されるだけなので加生歯 (accessional teeth) と呼ばれる。一方で、爬虫類や魚類の歯は多生歯性 (polyphyodonty) を示し、一生の

間に何回となく生えかわる上に、顎の成長に伴って遠心には次々に歯が付加されていく。

哺乳類の歯列の異形歯性と二生歯性は、恐竜などの大型爬虫類が繁栄した中生代 (約2億5000万年前~約6500万年前) に、様々な試行錯誤を繰り返し獲得された形質である^{4,5,6)}。初期の哺乳類は、中生代三畳紀後期 (約2億2000万年前) に、キノドン類という哺乳類様の爬虫類の一群から進化してきたと考えられている⁷⁾。中生代哺乳類の進化の過程で、白歯は多咬頭性を獲得し、歯の特定の部位に咬耗面を形成するようになり、口腔内で食物をすりつぶす咀嚼機能が発達する。哺乳類は白歯の歯冠の形態を様々に変化させることで多種多様な食性に適応できるようになるとともに、咀嚼機能を発達させることで食物の消化吸収を助け高い代謝を可能にしたと考えられている^{3,6)}。また、母乳による育児は生まれて間もない幼獣の歯を不要にし、乳歯萌出の遅延を促した⁸⁾。幼獣期には急速に身体が成長するので歯は一度だけ交換し、成獣になると成長が停止してしまうので歯の交換は必要なくなったと考

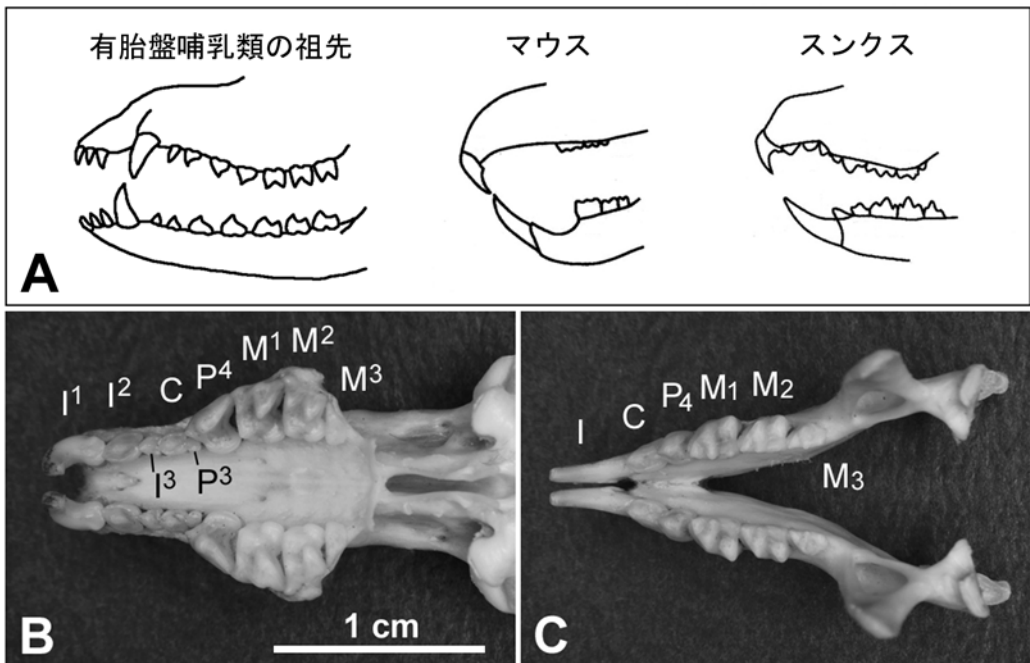


図1 (A) 有胎盤哺乳類の共通祖先、マウス、スunksの歯列。各々の歯式は、 $I3/3 C1/1 P4/4 M3/3 = 44$, $I1/1 C0/0 P0/0 M3/3 = 16$, $I3/1 C1/1 P2/1 M3/3 = 30$ である。(B) スunksの上顎歯列。(C) スunksの下顎歯列。I: 切歯, C: 犬歯, P: 小白歯, M: 大白歯。上顎の歯には上付きの数字を、下顎の歯には下付きの数字を付けた。例えば、 P^4 は上顎第4小白歯を表す。(Yamanaka & Uemura, 2010²⁰⁾を改変)

えられている⁵⁾。このように、哺乳類の進化過程における異形歯性と二生歯性の獲得は、多様な食性、高い代謝（内温性 endothermy）、哺乳（lactation）、急速な成長パターン（determinate growth pattern）、といった哺乳類を特徴づける重要な性質と機能的に密接に関連している。したがって、進化を研究する古生物学者にとって、化石哺乳類に認められる歯列の異形歯性、二生歯性は非常に重要な研究テーマとなっている^{5,6)}。

歯学系の研究者や歯科医師にとっては、歯はどのような形態形成のメカニズムによって各歯種に分化するのか、乳歯から永久歯への一回きりの歯の交換はどのように制御されているのか、といった問いが興味深い研究テーマであるだろう。しかしながら、歯列の異形歯性と二生歯性を制御するメカニズムの研究はほとんど進んでいない。大きな理由の一つは、現在の生命科学が、マウスやラットなど齧歯類のモデル動物に大きく依存した実験を行っているためである。歯の発生研究においても、ほとんどの知見がマウスの歯を調べることで得られたものである。マウスの歯列は、有胎盤哺乳類の基本歯式からの特殊化が著しい⁹⁾。マウスの歯式は I 1/1 C 0/0 P 0/0 M 3/3 = 16 であり、犬歯と小臼歯がなく広い歯隙が存在する（図 1A）。歯種は切歯と大臼歯の 2 種類しかないことに加えて、マウスの切歯は特殊化した常生歯であり、歯の交換も見られない。したがって、1つの歯の発生を制御する分子メカニズムの知見は近年大幅に増加したが^{10,11,12)}、歯の連なりである歯列の発生を制御する分子メカニズムは不明な点が多い^{13,14)}。歯列の異形歯性と二生歯性の発生メカニズムを詳しく調べるためには、歯列の形態が哺乳類の基本形に近い実験動物の導入が必要である。

本稿では、まず日本国内で利用可能な実験動物スunksを紹介し、歯列の異形歯性と二生歯性の研究にスunksを導入する有用性について述べる。次に、異形歯性と二生歯性を制御する発生メカニズムに関するこれまでの研究をまとめ、スunksを導入すれば今後の研究にどのような展開が可能になるかを探る。稿を通じて、我々の歯について深く理解するためには、歯学分野の知識だけでなく、比較形態学や古生物学といった他分野の知識に立脚した視点が、問題解決の糸口として非常に有効であり、学問的にも興味深いものであることを併せて紹介する。

II. 実験動物スunksの導入

ジャコウネズミ (*Suncus murinus*) は、トガリネズミ形目トガリネズミ科 (Soricomorpha, Soricidae) に属する実験動物である¹⁵⁾。トガリネズミ科は、以前は食虫目 (Insectivora) に分類されていたことから分かるように、有胎盤哺乳類の中でも原始的な形質を多く保持している分類群である。中生代の哺乳類の多くは、一見するとトガリネズミ科のような動物であったと考えられている^{5,6,16)}。ネズミという名前が付いているが、齧歯目とはかなりかけ離れたグループである。ジャコウネズミは、1970~80年代に名古屋大学農学部を中心に実験動物化が推進された¹⁷⁾。実験動物化以降、属名であるスunksの名称で呼ばれることが多い。

スunksは、マウスと比べると、歯列の異形歯性および二生歯性の発生メカニズムを調べる上で以下の点で優れている。まず、スunksは全ての歯種を保持している（図 1）。一般的に受け入れられている歯式は、I 3/1 C 1/1 P 2/1 M 3/3 = 30 であるが¹⁸⁾、別の少数意見

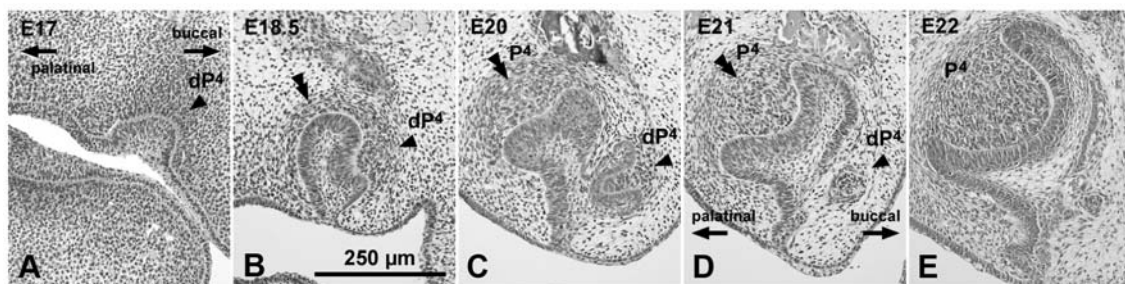


図 2 スunksにおける乳歯胚と代生歯胚の交換様式。E17は発生17日 (embryonic day 17) を表す。スunksの妊娠期間は約30日である。dP⁴は上顎第4小臼歯の乳歯胚、P⁴は上顎第4小臼歯の代生歯胚を表す。最初は乳歯胚が形成されるが、すぐにアポトーシスにより退縮してしまう。その舌側（口蓋側）に代生歯胚が急速に形成され、機能歯を形成する。したがって、初めて萌出する歯が代生歯（第2生歯）である。(Yamanaka & Uemura, 2010²⁰⁾を改変)

もある¹⁹⁾。スunksスを使えば犬歯や小白歯を含めた全ての歯種の分化のメカニズムを調べることができる。次に、乳歯胚が胎生期に一時的ながら存在する²⁰⁾(図2)。この乳歯胚はすぐにアポトーシスにより退縮してしまい²¹⁾、その舌側に代生歯胚が急速に形成され機能歯を形成する。実際には歯の交換は見られない²²⁾。しかし、この退縮する乳歯胚と代生歯胚の交換の様式は、現生哺乳類の中で非常に広く見られる交換様式である²³⁾。このように、スunksスは歯列の異形歯性と二生歯性を調べるには好適な実験動物であると言える²⁴⁾。

III. 歯列の異形歯性

哺乳類の歯種分化の制御機構については、フィールドモデル (field model) とクローンモデル (clone model) という二つの古典的な理論がある。フィールドモデルでは、顎の間葉中に切歯化、犬歯化、臼歯化の形態形成を促す分子の濃度勾配があり、元々は同一の歯胚上皮に外側から働きかけ歯種の分化が生じるという理論である²⁵⁾(図3)。一方、クローンモデルでは、顎の中に最初から切歯クローン、犬歯クローン、臼歯クローンという3つの細胞集団があり、一つのクローンから同じ歯種の歯が形成されるという理論である²⁶⁾(図4 A-C)。簡単に言うと、フィールドモデルでは、複数の白色の歯胚が、赤黄青3色の濃度勾配の中にあるうちに赤黄青に染まってしまうのに対し、クローンモデルでは、赤黄青の3色の歯胚が株分けをするように同色の歯を増やしていく、と例えられる。

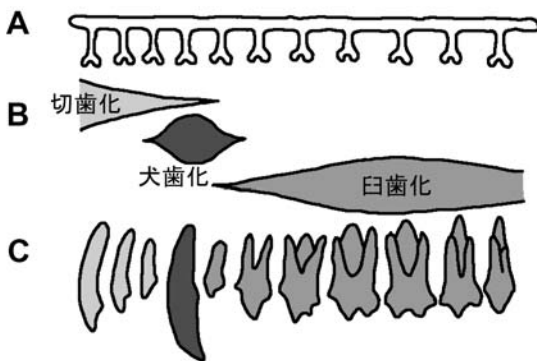


図3 歯種分化のフィールドモデル。(A) 歯堤と歯胚上皮。各歯胚は同一で未分化。(B) 顎間葉中の切歯化、犬歯化、臼歯化の形態形成を促す分子の濃度勾配。(C) 切歯、犬歯、臼歯に分化した歯。(Butler, 1939²⁵⁾を改変)

現在最も広く信じられている歯種分化の理論は、ホメオボックスコードモデル (homeobox code model) である。このモデルは上記のフィールドモデルに近く、歯胚形成が開始する前の顎の間葉中に数種の本メオボックス遺伝子 (*Msx*, *Dlx*, *Barx* などの転写因子をコードする遺伝子群) が部位特異的かつ重なり合うように発現し、発現する遺伝子の組み合わせによって各歯種の形成領域が決定されるという理論である²⁷⁾。ただし、間葉の本メオボックス遺伝子の発現は、顎の上皮から分泌される FGF 8 や BMP 4 などのシグナル分子によって誘導されることが分かっている^{28, 29, 30)}。ホメオボックスコードモデルを支持するデータは、マウスの下顎を使った実験から提出されている³⁰⁾。マウスの下顎突起では、近心部の上皮に *Bmp 4* が発現し直下の間葉に *Msx 1* の発現を誘導する。遠心部の上皮には *Fgf 8* が発現し直下の間葉に *Barx 1* の発現を誘導する。

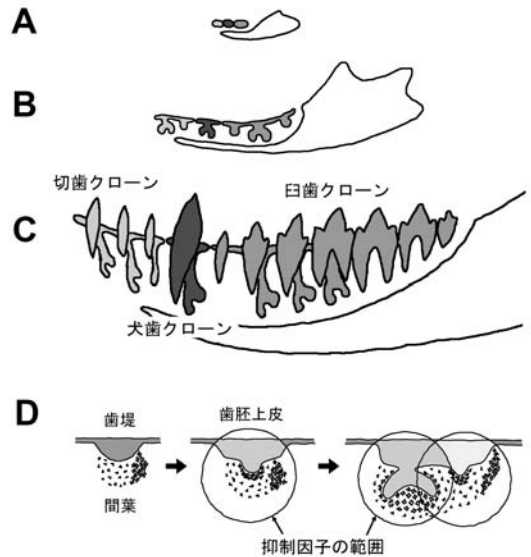


図4 歯種分化のクローンモデル。(A) 顎内にある3種の細胞集団 (切歯クローン、犬歯クローン、臼歯クローン)。(B) 各クローンから形成される乳歯胚。形成中の歯胚は周囲に抑制因子を分泌するため、周囲の歯胚の発生は遅れる。(C) 各クローンから形成された乳歯と形成中の代生歯胚。(Osborn, 1978²⁶⁾を改変) (D) 歯胚による別の新しい歯胚の形成を抑制するメカニズム。一つのクローンから一つの歯胚が形成されると、周囲に抑制因子を分泌して別の歯胚の形成を阻害する。クローンの細胞増殖帯がこの抑制因子の範囲を超えると次の新しい歯胚形成が開始する。(Nanci, 2008²⁷⁾を改変)

Msx 1 の発現領域からは切歯（単咬頭歯）が形成され、*Barx 1* の発現領域からは大白歯（多咬頭歯）が形成される（図 5）。近心部の *Bmp 4* の機能を阻害すると、近心部の間葉にも *Barx 1* が発現するようになり、こ

の領域から多咬頭歯が形成される。つまり、間葉のホメオボックス遺伝子の種類がマウスの切歯と大白歯の分化を決定していると考えられる。しかし、この研究以降、ホメオボックスモデルを強く支持する研究は提

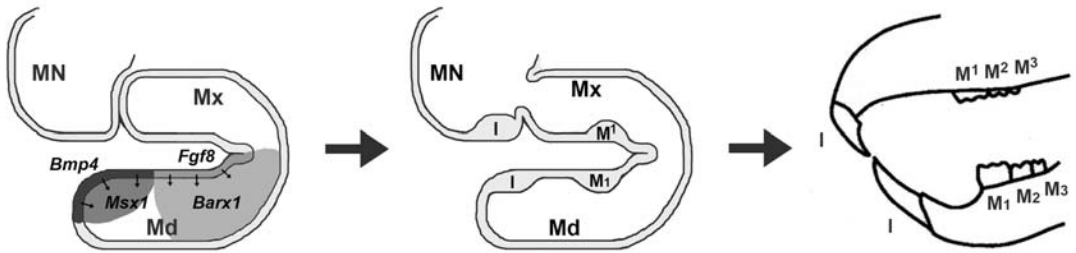


図 5 マウスの下顎における歯種の分化。歯胚形成前の下顎突起では、近心部の上皮に *Bmp4* が発現し直下の間葉に *Msx1* の発現を誘導する。遠心部の上皮には *Fgf8* が発現し直下の間葉に *Barx1* の発現を誘導する。BMP シグナルを抑制すると、近心部の間葉にも *Barx1* の発現が見られるようになり、この部位の歯胚から多咬頭歯が形成される。したがって、間葉の *Msx1* と *Barx1* の発現が、歯胚の歯種（切歯と大白歯）を決定すると考えられる。MN: 内側鼻突起, Mx: 上顎突起, Md: 下顎突起, I: 切歯, M: 大白歯。

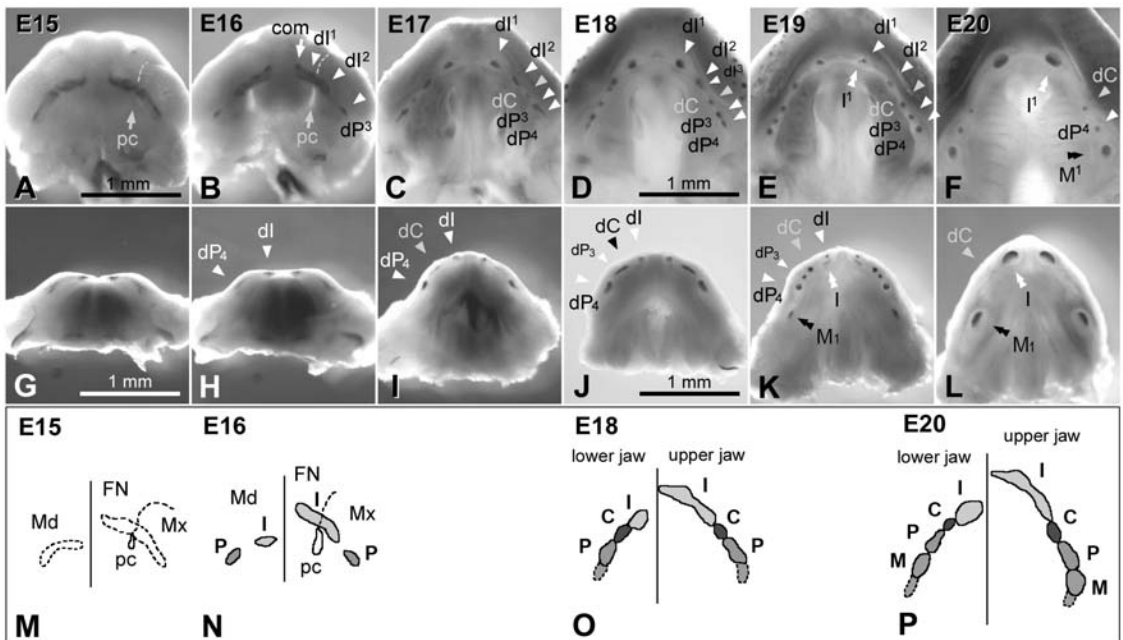


図 6 スンクスの上顎 (A-F) と下顎 (G-L) における *Shh* (*Sonic hedgehog*) の発現と歯種ごとの歯胚形成領域 (M-P)。*Shh* の発現は whole-mount *in situ* hybridization により検出。*Shh* は歯胚上皮に強く発現する遺伝子なので、歯胚の形成される位置を顎上で観察することができる。FN: 前頭鼻突起, Mx: 上顎突起, Md: 下顎突起, pc: 原始後鼻孔, I: 切歯, C: 犬歯, P: 小臼歯, M: 大白歯。上顎の切歯領域は前頭鼻突起と上顎突起の癒合部をまたがって広がっていることに注意。(Yamanaka et al., 2007³¹)を改変)

出されていない。加えて、犬歯の領域がどのように決定されるのか、あるいは上顎歯列の歯種の分化は下顎と同様に決定されるのか、といった問題は未解決のままである。

全ての歯種を揃えるスキュスの歯列形成を調べれば、歯種分化のホメオボックスモデルの検証が可能である。スキュスの全ての歯に関して、顎原基のどの部位からどの歯胚が形成されるのかが明らかになっている³¹⁾ (図6)。例えば、上顎の第2切歯は上顎突起の近心部から形成され、内側鼻突起と上顎突起の癒合部は第1切歯と第2切歯の歯胚の間を通る。また、歯種ごとの形成領域をホメオボックス遺伝子の発現領域と比較すると、上顎、下顎ともに、間葉の *Msx 1* の発現は切歯形成領域に、*Barx 1* の発現は小臼歯と大臼歯の形成領域ときれいに対応する³²⁾。したがって、前述のマウス下顎の歯種分化のモデルが、スキュスでは上顎、下顎ともに適用できると考えられる。今後、スキュスを使って遺伝子発現抑制などの実験をすれば、歯種分化に関するホメオボックスコードモデルの妥当性が明らかになると思われる。

発生過程における歯種決定の制御モデルを考える際、古生物学者や比較形態学者が歯の歯種を同定する際に使用する基準との整合性を考慮することは重要である。歯種特有の歯冠の形態の他に、彼らが重要視する基準の一つは、切歯縫合（前顎骨と上顎骨との間の縫合）の位置である^{23, 33)}。単咬頭歯の中で、上顎犬歯は切歯縫合直後に釘植している歯、と定義される。前述のように、スキュスでは内側鼻突起と上顎突起の癒合部は第1切歯と第2切歯の間にある³¹⁾。一方、前顎骨の骨化中心は内側鼻突起の間葉中に出現するが、前顎骨は

遠心方向に成長し、犬歯の直前の位置で上顎骨との癒合を形成する²⁰⁾。したがって、スキュスにおいて上顎の切歯形成領域が内側鼻突起と上顎突起の癒合部をまたがって広がっていることは、比較形態学者の犬歯の定義と矛盾するものではない。ヒトにおいても、乳側切歯の歯胚は内側鼻突起と上顎突起の癒合部に形成されることが報告されており、唇顎裂に伴う側切歯欠損の原因と考えられている³⁴⁾。齧歯類においても、上顎切歯の歯胚上皮の細胞の一部が上顎突起由来であることが報告されている^{35, 36)}。内側鼻突起と上顎突起の癒合部の位置と前顎骨と上顎骨の縫合の位置が一致しないのは、哺乳類一般の特徴なのかもしれない。もし、犬歯化を決定するメカニズムが、切歯縫合の位置を決めるメカニズムと関連しているのならば、上顎犬歯は切歯縫合直後に釘植している歯である、という比較形態学の定義が発生的にも妥当性を持つことになる。

IV. 歯列の二生歯性

前述のクローンモデルには、歯の形成位置や歯の交換の制御メカニズムも含まれている²⁶⁾。このモデルでは、一つのクローンから一つの歯胚が形成されると、周辺に抑制因子を分泌して別の歯胚が形成されないようなメカニズムが働くこと仮定している (図4D)。クローンの細胞増殖帯がこの抑制因子の範囲を超えると次の新しい歯胚形成が開始する。したがって、クローンが一定の割合で増殖するのであれば、その進行方向に沿って、歯胚は一定の間隔と時差をもって連続的に形成されることになる。

爬虫類や魚類など多生歯性の動物では、歯の交換の様式が詳しく調べられているが³⁷⁾、多生歯性の歯の交

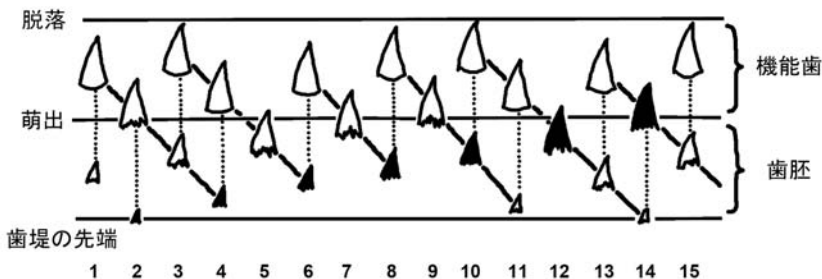


図7 爬虫類における多生歯性の歯の交換様式。歯は歯堤の先端で形成され、顎の中を上昇していく。やがて萌出し機能歯となり、最後は脱落する。遠心へ向かう斜め方向の歯の並びが Zahnreihen である。点線は顎の同じ位置に形成される歯族を表す。多生歯性の動物では、歯胚形成のタイミングを抑制的に制御しているのは、同歯族の先行歯ではなく、同じ Zahnreihen に属する先行歯である。(Berkovitz, 2000³⁷⁾を改変)

換様式はクローンモデルを適用すると上手く説明がつく場合が多い。例えば、トカゲやワニなどの爬虫類では、遠心へ向かって歯の形成や萌出が一定時間遅れる傾向があり、この同じ傾きの斜め方向の歯の並びを Zahnreihen と呼ぶ³⁸⁾ (図7)。クローンモデルによれば、歯胚が周辺に抑制因子を分泌し、一つ遠心の歯胚形成が一定の時差で遅延するためにこの傾きが一定になると説明できる。これに対して、顎の同じ位置に形成される交換系列の歯の列を歯族 (tooth family) と呼ぶ。哺乳類の乳歯と代生歯の関係は歯族の関係に相当する。多生歯性の動物では、歯胚形成のタイミングを抑制的に制御しているのは、同歯族の先行歯の歯胚

ではなく、同じ Zahnreihen に属する先行歯、すなわち、一つ隣の歯族の先行歯である、と考えられている³⁹⁾。

歯数が減少し、二生歯性になった哺乳類の歯列の交換においても、クローンモデルが適用できるのならば、Zahnreihen の並びが認められるはずである²⁶⁾。スunksにおいて、全ての乳歯胚と永久歯胚の形成時期と順序が詳細に記載されている⁴⁰⁾ (図8)。スunksでは、歯胚が帽状期になる時期が必ず隣の歯胚と比べて一定時間遅れており、これが爬虫類における Zahnreihen に相当すると考えられる。つまり、帽状期の歯胚が近傍に抑制因子を分泌して隣の歯胚の形成を抑えている

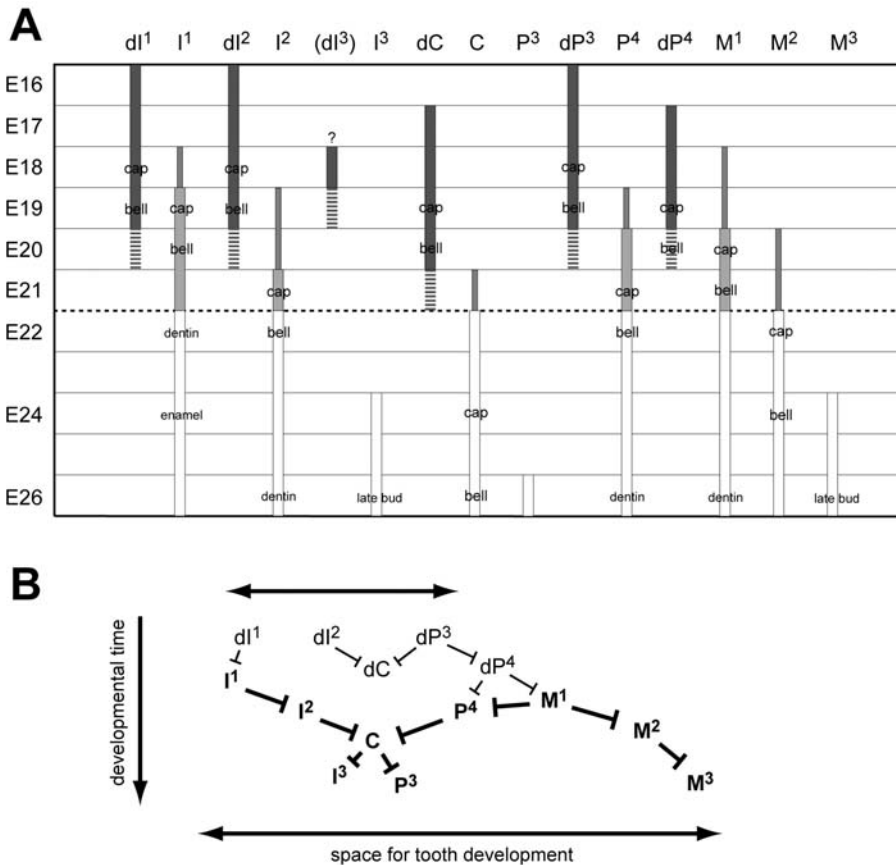


図8 (A) スunksの上顎における歯胚の発生順序。歯胚の略号は他の図と同じ。late bud: 蕾状期後期, cap: 帽状期, bell: 鐘状期, dentin: 象牙質基質の沈着開始, enamel: エナメル質基質の沈着開始。乳歯胚の棒グラフの点線部分は、乳歯胚が退縮過程にあることを示す。(B) 想定されるスunks上顎における歯胚間の抑制カスケード。歯胚が帽状期に達する時期を基準としている。帽状期歯胚の1次エナメル結節から近傍に抑制因子が分泌され隣の歯胚の形成を抑えていると仮定している。(Yamanaka et al., 2010⁴⁰⁾を改変)

と考えられる。帽状期の歯胚上皮には1次エナメル結節 (primary enamel knot) と呼ばれる構造が形成されるが、これは様々なシグナル分子を分泌するシグナリングセンターであり、歯冠の形態形成に重要な役割を果たしている^{11, 41)}。エナメル結節から、新しい歯胚の形成を抑制する因子が分泌されているのかもしれない。スunksにおいても Zahnreihen が認められるので、歯の交換を制御するメカニズムの一部は、多生歯性でも二生歯性でも同じだと考えられる。

前述のようにマウスには歯の交換が見られないために、歯の交換を制御する分子メカニズムに関してはほとんど何も分かっていないが、いくつかの研究結果はそのヒントを与えてくれる。マウスの3本の大白歯の形成過程では、近心の歯胚の1次エナメル結節が遠心の歯胚の形成開始時期やサイズに関して抑制的な作用を及ぼすことが分かっている⁴²⁾。また、Wntシグナルを強制的に増大させると、一つの歯胚からつぎつぎに多数の小さな歯胚が形成される^{43, 44)}。複数の歯胚の空間的配置やサイズは、活性因子と抑制因子のバランスによって決定されるようである。活性因子の方はWntシグナルと関連しているのだろう。抑制因子の方は1次エナメル結節から分泌される因子だと考えられる。歯の交換の分子メカニズムに関しては、現時点では残念ながらこの程度しか分かっていない。しかし、最近になって、爬虫類の多生歯性を制御する分子メカニズムの研究も徐々に提出され始めているので^{45, 46)}、今後スunksのように2世代の歯胚を有する哺乳類のモデル動物で、歯胚の交換のメカニズムを調べていけば、二生歯性と多生歯性を制御する分子メカニズムの共通点と相違点が明らかになるとと思われる。

V. おわりに

歯列の異形歯性と二生歯性を制御する発生メカニズムの解明は、今後の研究の進展を待たなければならない。哺乳類の歯列のこの二つの特徴は、爬虫類から哺乳類への進化の過程で獲得されたものであるから、爬虫類のモデル動物と原始的な哺乳類のモデル動物を使って、歯列の発生を分子レベルで比較することが今後必要となるだろう。スunksは原始的で特殊化していない哺乳類の代表選手として今後の研究に大いに役立つと考えられる。

本稿のはじめに、歯列の異形歯性と二生歯性の古生物学の意義について述べたが、脊椎動物の進化を研究する古生物学者にとって、歯は最も重要な研究材料の一つである。なぜなら、歯は脊椎動物の身体の中で最

も無機質 (リン酸カルシウム) の含有率が高い硬組織であり⁴⁷⁾、それゆえ、身体の中で最も化石として保存されやすい部位だからである。脊椎動物の化石の大部分は歯の化石である。とりわけ、哺乳類では大白歯が食性に合わせて多様な形態を示すために、大白歯の形態の違いによって化石哺乳類は記載され、細かな分類が行われている^{3, 4, 5, 6)}。19世紀前半のフランスの偉大な博物学者キュビエは、“Show me your teeth, and I will tell you who you are,” という言葉を残したが、これは哺乳類の歯に対して言ったのである。哺乳類の進化とは、哺乳類の歯の形態の進化だと言い換えることができる。

形態の進化とは、地質学的な非常に長い時間軸に沿った、生物の身体の形の変化である一方、個体発生とは、生物一個体の生活史という短い時間軸にそった、形態形成の過程である。生物の進化も、元をたただせば各世代間の遺伝的な繋がりの積み重ねによって引き起こされるのであるから、形態の進化と形態の発生過程との間に密接な関連性が存在するはずである。進化 (系統発生) と発生 (個体発生) との関連性は、歴史的にも盛んに議論されてきたテーマである⁴⁸⁾。現在では、進化発生生物学 (evolutionary developmental biology) がますます大きな研究分野になりつつある。

歯は、進化と発生の関係を調べるには、この上ない研究対象である。本稿で紹介した研究の最終目標の一つは、進化と発生の関連性を解明することであるが、現時点では最初の数歩を踏み出したに過ぎない。将来、「哺乳類の歯列の進化と発生 Evolution and Development of Mammalian Dentition」というタイトルの総説を書き上げる日が来ることを期待しつつ稿を閉じたい。

謝辞

私が鹿児島大学歯学部へ赴任した際、スunksを使った歯の発生研究を勧めてくださった植村正憲教授に感謝します。スunksからの遺伝子クローニングの技術を教えていただいた広島大学の安井金也教授に感謝します。

参考文献

- 1) Peyer, B. : Comparative Odontology. The University of Chicago Press, Chicago, 1968
- 2) 後藤仁敏, 大泰司紀之: 歯の比較解剖学. 医歯薬出版, 東京, 1986
- 3) Ungar, P. S. : Mammal Teeth: Origin, Evolution, and Diversity. The Johns Hopkins University Press,

- Baltimore, 2010
- 4) Lillegraven, J. A., Kielan-Jaworowska, Z., Clemens, W. A. : Mesozoic Mammals: The First Two-Thirds of Mammalian History. University of California Press, Berkeley, 1979
 - 5) Kielan-Jaworowska, Z., Cifelli, R. L., Luo, Z.-X. : Mammals from the Age of Dinosaurs: Origins, Evolution, and Structure. Columbia University Press, New York, 2004
 - 6) Kemp, T. S. : The Origin and Evolution of Mammals. Oxford University Press, Oxford, 2005
 - 7) Crompton, A. W., Luo, Z. : Relationships of the Liassic mammals *Sinoconodon*, *Morganucodon oehleri*, and *Dinnetherium*. In; Mammal Phylogeny: Mesozoic Differentiation, Multituberculates, Monotremes, Early Therians, and Marsupials., F. S. Szalay, M. J. Novacek, M. C. McKenna, Ed., 30-44, Springer-Verlag, New York, 1993
 - 8) Pond, C. M. : The significance of lactation in the evolution of mammals. *Evolution*, 31, 177-199, 1977
 - 9) Peterkova, R., Lesot, H., Peterka, M. : Phylogenetic memory of developing mammalian dentition. *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)*, 306B, 234-250, 2006
 - 10) Peters, H., Balling, R. : Teeth: where and how to make them. *Trends Genet.*, 15, 59-65, 1999
 - 11) Jernvall, J., Thesleff, I. : Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech. Dev.*, 92, 19-29, 2000
 - 12) Thesleff, I. : Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J. Cell Sci.*, 116, 1647-1648, 2003
 - 13) Stock, D. W., Weiss, K. M., Zhao, Z. : Patterning of the mammalian dentition in development and evolution. *Bioessays*, 19, 481-490, 1997
 - 14) Zhao, Z., Weiss, K. M., Stock, D. W. : Development and evolution of dentition patterns and their genetic basis., In; Development, Function and Evolution of Teeth., M. F. Teaford, M. M. Smith, M. W. J. Ferguson, Ed., 152-172, Cambridge University Press, Cambridge, 2000
 - 15) McKenna, M. C., Bell, S. K. : Classification of Mammals: Above the Species Level. Columbia University Press, New York, 1997
 - 16) Luo, Z.-X. : Transformation and diversification in early mammal evolution. *Nature*, 450, 1011-1019, 2007
 - 17) 近藤恭司：実験動物の概念と実験動物化；スunks：実験動物としての食虫目トガリネズミ科動物の生物学，近藤恭司，織田鉄一，鬼頭純三，太田克明，磯村源蔵編，1-7，学会出版センター，東京，1985
 - 18) 花村肇：現生食虫類の歯；スunks：実験動物としての食虫目トガリネズミ科動物の生物学，近藤恭司，織田鉄一，鬼頭純三，太田克明，磯村源蔵編，38-50，学会出版センター，東京，1985
 - 19) Hutterer, R. : Homology of unicuspid and tooth nomenclature in shrews., In; Advances in the Biology of Shrews II., J. F. Merritt, S. Churchfield, R. Hutterer, B. I. Sheftel, Ed., 397-404, International Society of Shrew Biologists, New York, 2005
 - 20) Kindahl, M. : Some aspects of the tooth development in Soricidae. *Acta Odontol. Scand.*, 17, 203-237, 1959
 - 21) Sasaki, C., Sato, T., Kozawa, Y. : Apoptosis in regressive deciduous tooth germs of *Suncus murinus* evaluated by the TUNEL method and electron microscopy. *Arch. Oral Biol.*, 46, 649-660, 2001
 - 22) Shigehara, N. : Epiphyseal union and tooth eruption of the Ryukyu house shrew, *Suncus murinus*, in captivity. *哺乳動物学雑誌*, 8, 151-159, 1980
 - 23) Luckett, W. P. : An ontogenetic assessment of dental homologies in therian mammals., In; Mammal Phylogeny: Mesozoic Differentiation, Multituberculates, Monotremes, Early Therians, and Marsupials., F. S. Szalay, M. J. Novacek, M. C. McKenna, Ed., 182-204, Springer-Verlag, New York, 1993
 - 24) Yamanaka, A., Uemura, M. : The house shrew, *Suncus murinus*, as a model organism to investigate mammalian basal condition of tooth development. *J. Oral Biosci.*, 52, 215-224, 2010
 - 25) Butler, P. M. : Studies of the mammalian dentition: differentiation of the postcanine dentition. *Proc. Zool. Soc. Lond.*, 109, 1-36, 1939
 - 26) Osborn, J. W. : Morphogenetic gradients: fields versus clones., In; Development, Function and Evolution of Teeth., P. M. Butler, K. A. Joysey, Ed., 171-201, Academic Press, London, 1978
 - 27) Thomas, B. L., Sharpe, P. T. : Patterning of the murine dentition by homeobox genes. *Eur. J. Oral Sci.*, 106 (suppl 1), 48-54, 1998
 - 28) Vainio, S., Karavanova, I., Jowett, A., Thesleff, I. :

- Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. *Cell*, 75, 45-58, 1993
- 29) Bei, M., Maas, R. : FGFs and BMP4 induce both *Msx1*-independent and *Msx1*-dependent signaling pathways in early tooth development. *Development*, 125, 4325-4333, 1998
- 30) Tucker, A. S., Matthews, K. L., Sharpe, P. T. : Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science*, 282, 1136-1138, 1998
- 31) Yamanaka, A., Yasui, K., Sonomura, T., Uemura, M. : Development of heterodont dentition in house shrew (*Suncus murinus*). *Eur. J. Oral Sci.*, 115, 433-440, 2007
- 32) Yamanaka, A., Yasui, K., Uemura, M. : Patterning of the heterodont dentition in the house shrew (*Suncus murinus*). in prep
- 33) Schwartz, J. H. : Morphological approach to heterodonty and homology., In; *Teeth: Form, Function, and Evolution.*, B. Kurten, Ed., 123-144, Columbia University Press, New York, 1982
- 34) Hovorakova, M., Lesot, H., Peterkova, R., Peterka, M. : Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *J. Dent. Res.*, 85, 167-171, 2006
- 35) Peterková, R., Peterka, M., Vonesch, J.-L., Ruch, J. V. : Multiple developmental origin of the upper incisor in mouse: histological and computer assisted 3-D-reconstruction studies. *Int. J. Dev. Biol.*, 37, 581-588, 1993
- 36) Kriangkrai, R., Chareonvit, S., Yahagi, K., Fujiwara, M., Eto, K., Iseki, S. : Study of *Pax6* mutant rat revealed the association between upper incisor formation and midface formation. *Dev. Dyn.*, 235, 2134-2143, 2006
- 37) Berkovitz, B. K. : Tooth replacement patterns in non-mammalian vertebrates., In; *Development, Function and Evolution of Teeth.*, M. F. Teaford, M. M. Smith, M. W. J. Ferguson, Ed., 186-200, Cambridge University Press, Cambridge, 2000
- 38) Edmund, A. G. : Dentition., In; *Biology of the Reptilia.*, C. Gans, A. d'A. Bellairs, T. S. Parsons, Ed., 117-200, Academic Press, New York, 1969
- 39) Osborn, J. W. : The ontogeny of tooth succession in *Lacerta vivipara* Jacquin (1787). *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 179, 261-289, 1971
- 40) Yamanaka, A., Yasui, K., Sonomura, T., Iwai, H., Uemura, M. : Development of deciduous and permanent dentitions in the upper jaw of the house shrew (*Suncus murinus*). *Arch. Oral Biol.*, 55, 279-287, 2010
- 41) Vaahtokari, A., Åberg, T., Jernvall, J., Keränen, S., Thesleff, I. : The enamel knot as a signaling center in the developing mouse tooth. *Mech. Dev.*, 54, 39-43, 1996
- 42) Kavanagh, K. D., Evans, A. R., Jernvall, J. : Predicting evolutionary patterns of mammalian teeth from development. *Nature*, 449, 427-432, 2007
- 43) Järvinen, E., Salazar-Ciudad, I., Birchmeier, W., Taketo, M. M., Jernvall, J., Thesleff, I. : Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/ β -catenin signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 18627-18632, 2006
- 44) Wang, X.-P., O'Connell, D. J., Lund, J. J., Saadi, I., Kuraguchi, M., Turbe-Doan, A., Cavallero, R., Kim, H., Park, P. J., Harada, H., Kucherlapati, R., Maas, R. L. : Apc inhibition of Wnt signaling regulates supernumerary tooth formation during embryogenesis and throughout adulthood. *Development*, 136, 1939-1949, 2009
- 45) Handrigan, G. R., Leung, K. J., Richman, J. M. : Identification of putative dental epithelial stem cells in a lizard with life-long tooth replacement. *Development*, 137, 3545-3549, 2010
- 46) Handrigan, G. R., Richman, J. M. : A network of Wnt, hedgehog and BMP signaling pathways regulates tooth replacement in snakes. *Dev. Biol.*, 348, 130-141, 2010
- 47) Nanci, A. : *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*, 7th ed. Mosby Elsevier, St. Louis, 2008
- 48) Gould, S. J. : *Ontogeny and Phylogeny*. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, 1977