最近のトピックス

基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン・パールカンの上皮内配置：上皮内間質という新しい概念

Perlecan, a basement membrane type heparan sulfate proteoglycan, in the epithelial space: a possibility of a new concept of intraepithelial stroma

新潟大学大学院　医歯学総合研究科
顎顔面再建学講座　口腔病理学分野
依田　浩子，朔　　敬
Division of Oral Pathology,
Department of Tissue Regeneration and Reconstruction,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Hiroko Ida-Yonemochi and Takashi Saku

1．はじめに

基底膜を構成する主要分子のひとつパールカンperlecanは約480 kDaのコア蛋白質に3本のヘパラン硫酸（HS）鎖をもつプロテオグリカンである。その呼称はコア蛋白質の数珠状構造が真珠・パール・pe(a)rlを想起させることに由来する。繰り返しドメイン構造はそのほかの細胞外基質（ECM）分子同様であるが，機能の詳細はいまだ推測の域をでない。いっぽう，そのHS鎖の機能はコア蛋白質よりはるかによく解明されてきており，陰性荷電により種々の成長因子，ECM分子や接着分子などと特異的に結合し，これら分子の空間配置や機能を調節することにより，生体の恒常性維持に重要な役割を果たしていることがわかってきた[1]。

近年になって，パールカンは基底膜のみならず，腫瘍間質[2]や肉芽組織[3]にも発現し，腫瘍細胞の増殖・浸潤や炎症組織の改造に関与していることが明らかにされてきた。パールカンが多量に存在するときの組織表現は「粘液様 myxoid」であり，唾液腺の腺様嚢胞癌の特徴的偽嚢胞腔や多形性腺腫の粘液様間質がその代表的なものであった[4]。これらの腫瘍性間質は実質の上皮性細胞が産生することが証明されるにおよび[5]，通常の上皮構造内の配置が予測された。そこで，極端に上皮細胞間隙が拡大して粘液様を呈する構造としてしられる歯胚のエナメル器[6]やエナメル上皮腫胞巣[7]の星状網構造を検討したところ，細胞間のパールカン貯留がみいだされた。すなわち，パールカンの豊富な「粘液様」組織表現は上皮・間葉いずれにも共通していたのである。

パールカンは上皮細胞自身によって産生されて上皮層内に配置されることが証明されたのだが，上皮組織とは単一上皮細胞が隣接し合って構成されたものというのが細胞生物学の通念で，上皮組織内にECM分子が配置されるという認識はそれまでなかった。そこで，「上皮内基質（間質）intraepithelial matrix (stroma)」という概念の可能性が示唆された。この仮説を証明するために，われわれはさまざまな生理・病理的環境における上皮細胞間のECM分子としてのパールカンの動態を検討してきたので，その概要を紹介したい。

2．口腔粘膜異型上皮

正常な口腔粘膜上皮では，パールカンは上皮基底細胞下の基底膜のほか，傍基底細胞間隙にごくわずかに局在する。その遺伝子発現も傍基底細胞にほぼ限局している（図1a）。しかし，異型上皮では，軽度，中等度，高度（上皮内癌）と異型度が上昇するのに対応して，基底層から表層までにパールカンが拡大した上皮細胞間隙に沈着するとともに，同細胞のパールカン遺伝子発現が増強される（図1b）。したがって，細胞増殖帯とパールカン分布が対応していると解釈され，正常上皮では傍基底細胞が胚細胞（増殖可能細胞の意）である可能性が示唆された。浸潤癌になるとパールカンの沈着が上皮層内から腫瘍間質に移動する傾向が確認されるので，これを間質誘導のスウィッチング現象とよんでいる。すなわち，豊富な間質細胞が周囲からパールカンを供給してもらえる浸潤癌の場合は，癌細胞は間質細胞由来のパールカンをそのまま自らの増殖に利用できるが，異型上皮・上皮内癌のように基底膜によって粘膜固有層空間から隔絶され間質細胞からパールカンが供給されない環境下では，異型上皮細胞自身が産生して上皮細胞間隙にパールカンを沈着させて自らの増殖に利用している可能性が示唆さ

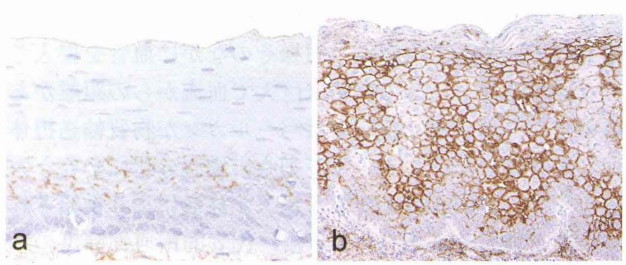


図1　口腔粘膜のパールカン（a. 正常上皮，b. 異型上皮）

れた。以上より，口腔粘膜扁平上皮細胞間隙のパールカンは生理的な上皮細胞増殖制御に重要な役割をはたしていること，さらに上皮の癌化過程ではパールカンの発現がダイナミックに調整されて悪性化に関与している可能性がしめされ，試験管内実験結果が生体内でも証明された[8]。

3．歯肉接合上皮層内のパールカン

歯肉接合上皮は周知のとおり歯肉溝滲出液の経路として，液性成分のみならず炎症性細胞の遊走にも対応できるようその細胞間隙が拡大している。したがって，接合上皮においても上皮細胞間隙にECM分子が存在していることが推測されていたが，われわれの予側どおり，上皮全層にわたって細胞間隙にパールカンの沈着が確認された（図2a）。パールカンの豊富な細胞間隙には好中球を主体とする炎症性細胞が多数侵入しており，歯肉上皮と対比的である（図2b）。すなわち，歯肉接合上皮では細胞間隙に存在するパールカンを足場として炎症性細胞が遊走している可能性が示唆されている[9]。

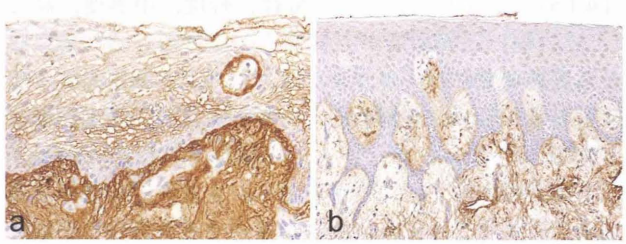


図2　歯肉粘膜のパールカン（a. 接合上皮，b. 歯肉上皮）

4．歯胚エナメル器におけるパールカンの役割

歯胚の発育過程でもっとも「粘液様」が強調されるのは星状網（エナメル髄）である。星状網の広い細胞間隙には酸性ムコ多糖が貯留していることはすでに知られていたが，その特異的構造の意義はいまだ不明である。われわれの検索の結果，はたしてパールカンは星状網の細胞間隙にきわめて豊富に存在し（図3a），同細胞にパールカン遺伝子発現も確認された（図3b）。星状網は基本的には一般の上皮組織と同様そのなかに血管を侵入させない。しかし，その容積は巨大で血流からの距離があるので，そのような環境ではパールカンが物質輸送担体として存在して，エナメル芽細胞の細胞分化に必要な栄養ならびに石灰化に必要なイオンが拡散により供給されている可能性がある[6]。さらに，代表的歯原性腫瘍のエナメル上皮腫の腫瘍胞巣は病理組織学的には星状網様を呈するが，その腫瘍胞巣内にパールカンが特異的高濃度に局在するとともに（図4a），とくに腫瘍胞巣浸潤先端部でその遺伝子発現が強調された（図4b）[7]。この結果からも，生体内でパールカンが上皮性腫瘍の増殖・浸潤を制御している事象が確認された。

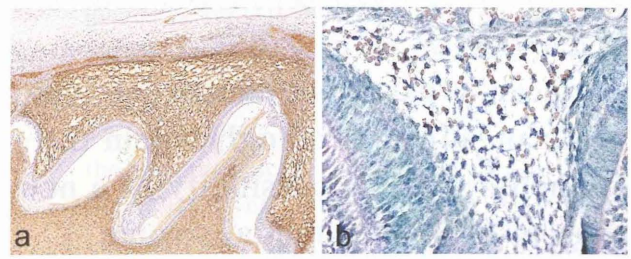


図3　歯胚エナメル器のパールカン（a. 蛋白質，b. mRNA）

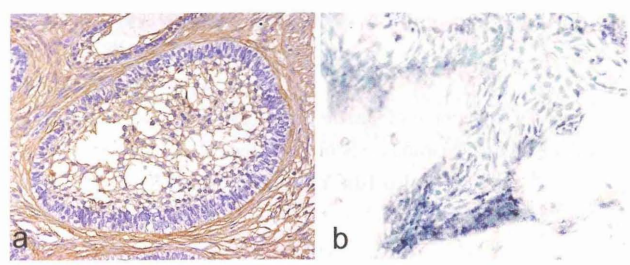


図4　エナメル上皮腫のパールカン（a. 蛋白質，b. mRNA）

5．今後の展望

以上のとおり，上皮組織内で上皮細胞間隙が強調されるときにECM・パールカンが存在し，上皮細胞の増殖や分化，上皮内への浸潤細胞の遊走に機能していることが明らかになりつつある。そこで，現在われわれは，上皮細胞にパールカンを過剰発現させるトランスジェニックマウスを作製し，上皮組織とくに口腔粘膜上皮，歯肉接合上皮および歯胚エナメル器におけるパールカン過剰発現の影響を明らかにし，パールカンの上皮構築への役割，種々の口腔疾患の成立への関与を解明することをめざしている。上記トランスジェニックマウスでは，上皮細胞の分化や増殖に乱れが生じ，歯胚形態形成が障害されるというデータがえられつつある[10]。上皮組織内にECM分子が存在して上皮細胞の分化や増殖の制御，および上皮細胞への物質輸送を担っていることが明らかになれば，口腔粘膜疾患の原因解明と移植治療法の開発，さらには口腔粘膜，歯，皮膚等の上皮組織の再生医療にも貢献することが期待されよう。

参考文献

1）Saku, T.: Basement membrane proteoglycan. In: Yanagishita M (ed.): Glycoword, Glyco-forum, http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/proteoglycan/PAG09E.html, 1999.

2）Sabit, H., Tsuneyama, K., Shimonishi, T., Harada, K., Cheng, J., Ida, H., Saku, T., Saito, K., Nakanuma, Y.: Enhanced expression of basement-membrane-type heparan sulfate proteoglycan in tumor fibro-myxoid stroma of intrahepatic cholangiocarcinoma. Pathol. Int., 51: 248-256, 2001.

3）Yamazaki, M., Cheng, J., Hao, N., Takagi, R., Jimi, S., Itabe, H., Saku, T.: Basement membrane-type heparan sulfate proteoglycan (perlecan) and low-density lipoprotein (LDL) are co-localized in granulation tissues: a possible pathogenesis of cholesterol granulomas in jaw cysts. J. Oral Pathol. Med., 33: 177-184, 2004.

4）Cheng, J., Saku, T., Okabe, H., Furthmayr, H.: Basement membranes in adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. Cancer, 69: 2631-2640, 1992.

5）Kimura, S., Cheng, J., Toyoshima, K., Oda, K., Saku, T.: Basement membrane heparan sulfate proteoglycan (Perlecan) synthesized by ACC3, adenoid cystic carcinoma cells of human salivary gland origin. J. Biochem., 25: 406-413, 1999.

6）Ida-Yonemochi, H., Ohshiro, K., Swelam, W., Hamdy, M., Saku, T.: Perlecan, a basement membrane type heparan sulfate proteoglycan, in the enamel organ: its intraepithelial localization in the stellate reticulum. J. Histochem. Cytochem., 53: in press, 2005.

7）Ida-Yonemochi, H., Ikarashi, T., Nagata, M., Hoshina, H., Takagi, R., Saku, T.: The basement membrane-type heparan sulfate proteoglycan (perlecan) in ameloblastomas: its intercellular localization in stellate reticulum-like foci and biosynthesis by tumor cells in culture. Virchows Arch., 441: 165-173, 2002.

8）Ikarashi, T., Ida-Yonemochi, H., Ohshiro, K., Cheng, J., Saku, T.: Intraepithelial expression of perlecan, a basement membrane type heparan sulfate proteoglycan, reflects in dysplastic changes of the oral mucosal epithelium. J. Oral Pathol. Med., 33: 71-78, 2004.

9）板垣真奈美，依田浩子，朔　　敬：歯肉接合上皮層内には細胞外基質が存在する．歯科基礎医学会雑誌，46: 147, 2004.

10）依田浩子，里方一郎，朔　　敬：パールカンは歯胚エナメル器の発育分化を制御している：過剰発現系トランスジェニックマウスによる解析．歯科基礎医学会雑誌, 46: 144, 2004.