

最近のトピックス

基底膜へパラン硫酸プロテオグリカン・ パールカンと硬組織形成 Basement membrane type heparan sulfate proteoglycan in the hard tissue morphogenesis

新潟大学歯学部口腔病理学講座
朔 敬

Department of Pathology, Niigata University
School of Dentistry
Takashi Saku

基底膜を構成する分子のなかでは、プロテオグリカンがその陰性電荷によって物質透過調節に関与していると信じられてきた。基底膜のプロテオグリカンのなかには、コンドロイチン硫酸鎖を有するものやハイブリッド型のものもみいだされているが、現在のところへパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)の役割が強調されている。基底膜型 HSPG には複数の分子種が同定されており、近年では神経筋接合部に発現するアグリン (agrin) や血管抑制因子エンドスタチン (endostatin) をコア蛋白質にふくむ XVIII 型コラゲン等が注目されているが、80 年代からもっともよく解析されてきたのは、パールカンである¹⁾。

パールカンはコア蛋白質も約 480kDa と巨大であるが、これに約 360kDa の長大なへパラン硫酸 (HS) 鎖が三本、さらに合計約 20kDa の N-結合型および O-結合型オリゴ糖鎖十数本がそれぞれ付加されていることを筆者らは口腔がん細胞で決定した²⁾。HS 鎖はその陰性荷電によってさまざまな因子と非特異的あるいは特異的に結合し、とくに bFGF 等の細胞増殖因子の細胞外での保持や、それらの細胞膜受容体との結合に大きな役割を果たすことなど多彩な機能が明らかにされてきた。いっぽう、コア蛋白質は、多くの細胞外基質分子同様、くり返し構造の多い五つのドメインからなるので、多機能が予測されてはきたものの、具体的な証明はできていない。また、オリゴ糖鎖についても明確な機能をしめしえていない。

われわれはパールカンが基底膜のみならずひろく腫瘍の増殖浸潤の背景としての腫瘍間質の組織改造過程にも関与していることを間質偽嚢胞形成が特徴的な腺様嚢胞癌等の唾液腺腫瘍で証明してきた³⁾。ところが、これ以外の多くの腫瘍や炎症性病変の器質化過程等の組織改変の場においても、パールカンは間質細胞だけでなく実質細胞によっても産生されていることが判明してきた^{4,5)}。こ

の経緯で、HSPG が存在するときの組織表現は、上皮・間葉にかかわらず「粘液様」であるということが注目された。

粘液様組織とは、細胞間隙がひろく、その間隙にコラゲン等の線維性分子の介在が少なく、水分子が豊富に吸着された組織である。水分子を保定するのはプロテオグリカンである。筆者は外科病理学の実践を日常の業務としているので、粘液様組織といえば、日々の病理検査で頻繁に接しているものからおもいつくことになる。上記の腫瘍のほかにも、たとえば、歯根嚢胞壁⁶⁾、粘液腫、エナメル上皮腫⁷⁾…と、みなおしてみると歯科領域では枚挙にいとまがないほど粘液様組織とは親しくしていたのであった。まえおきが長くなったが、そこで、本稿では、パールカンが種々の硬組織の形成にも関与しているようであることが判明しつつある現況を紹介したい。

多形性腺腫や軟骨肉腫の軟骨-粘液様間質に HSPG が多いことがわかっていたので、正常な軟骨をしらべてみると、軟骨基質では古典的に有名なコンドロイチン硫酸・アグリカンのほかに、パールカンも局在するのであった。軟骨基質だけでなく、軟骨小腔のなかの軟骨細胞の周囲にとくに豊富であった。ここでは細胞が肥大化すると同時に粘液様の基質も増加する。軟骨基質のパールカンは骨化過程においても予想以上に長期間保存され、メッケル軟骨の骨化過程でも同様に、パールカンをつくむ軟骨基質は顎骨形成に重要な働きがあるものと推測された⁸⁾。軟骨基質の特徴は血管侵入のないところである。軟骨の血管新生阻止因子として発見されたコンドロモデュリン-I は、軟骨のみならず、パールカンの存在するところどこにでも発現されていることもわかってきた⁹⁾。

軟骨をしらべているうちに、骨組織での局在も認識できるようになった。形態学のようにもののかたちをみることをもっぱらにする手法でも、冷静な観察というのは困難なもので、興味のない対象はみえていても無視しているものなのである。観察とは、したがって、観察者に必要な部分だけを残してあとはきりすてる作業なのかもしれない。visual awareness から consciousness, perception というような概念の認知の域に到達するのは簡単ではないということをよくしらされたのであった。静止骨では、軟骨同様、骨小腔内にパールカンが局在した。また、嚢胞摘出手術で採取される嚢胞壁の最外層にはだいたい骨梁新生がみられるのであるが、このごく初期の病的骨新生の現場では、骨基質が骨芽細胞によって沈着されはじめる時期に骨芽細胞前駆細胞が層状に配置する粘液様組織が出現し、この間質にはパールカンが豊富で、

類骨にむかう骨芽細胞の分化の方向にしたがって、その遺伝子発現も強調されていくのであった(図1)。興味あることにこの骨芽細胞前駆細胞層内には血管が侵入していないのであった¹⁰⁾。

粘液様というのは、長く歯原性間葉組織の常套的形容であった¹¹⁾。歯の萌出域の結合組織で、歯原性の由来かどうかを判定するのに重要な特徴となっているが、歯胚の発育過程でもっとも粘液様が強調されるのはエナメル髄である。しかし、これは上皮性の発生由来なのである。細胞間隙が拡大し、このなかに酸性ムコ多糖があることは判明していたが、この特異な構造が何をやるものか、すなわちエナメル髄の機能は、わかっていない。エナメル器を調べたところ、パールカンはこの細胞間隙にも貯留し、星状網細胞にはその遺伝子発現が確認された。エナメル髄から内エナメル上皮層にかけて血管分布はないので、エナメル基質沈着に機能するエナメル芽細胞までのエナメル器内の物質輸送には細胞間のパールカンを担当体とした拡散しかないと理解される¹²⁾。

以上のとおり、硬組織の形成やその構造維持に關与する細胞の細胞外環境として粘液様基質が特徴的であり、この組織表現の理由のひとつがパールカンの局在であることが判明した。それでは、パールカンは硬組織形成担当細胞の分化とミネラル沈着にどのように機能しているのであろうか、筆者らはパールカンを軸に細胞外基質環境の解析から硬組織形成機構にアプローチしたいとかがえている。

参 考 文 献

1. Saku T. Glycoforum, <http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/proteoglycan/PAG09E.html>, 1999
2. Kimura S, et al. J. Biochem. 125: 406-413, 1999.
3. Irié T, et al. Virchows Arch. 433: 41-48, 1998.
4. Okuda K, et al. J. Oral Pathol. Med. 27: 463-469, 1998.
5. Murata M, et al. J. Oral Pathol. Med. 29: in press, 2000.
6. 山崎 学, 他. 日本病理学会会誌 88: 246, 1999.
7. 依田浩子, 他. 日本病理学会会誌 88: 245, 1999.
8. 大橋直子, 他. 歯科基礎医学会雑誌 40S: 387, 1998.
9. 劉 波, 他. 歯科基礎医学会雑誌 40S: 362, 1998.
10. 羽尾奈津子, 他. 歯科基礎医学会雑誌 41: 456, 1999.
11. Yonemochi H, et al. J Oral Pathol Med 27: 441-452, 1998.
12. 依田浩子, 他. 歯科基礎医学会雑誌 41: 441, 1999.

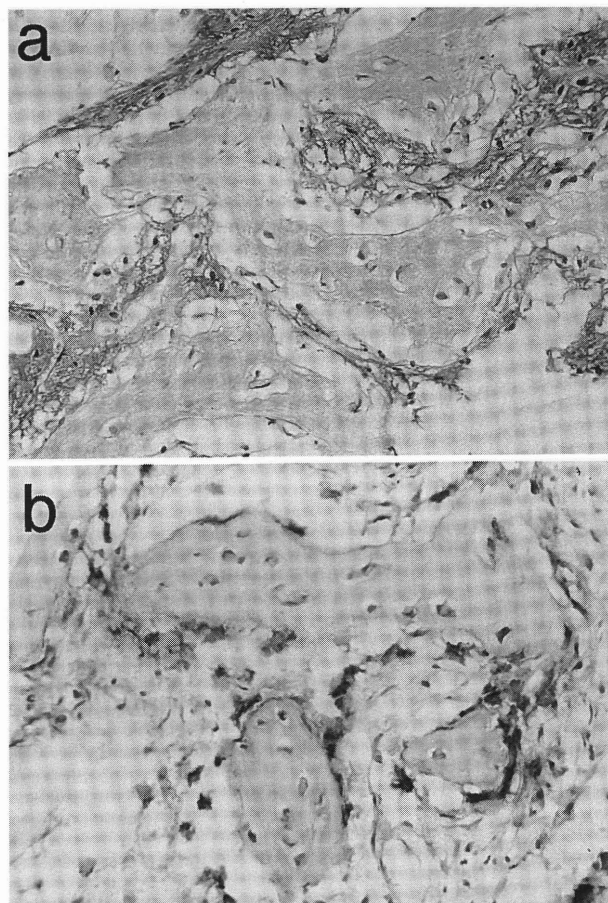


図1. ヒト顎骨病的骨新生におけるヘパラン硫酸プロテオグリカン。a)コア蛋白質とb)そのmRNAの発現。蛋白質は骨基質周囲の粘液様間質に局在し、同部の骨芽細胞前駆細胞にその遺伝子発現があり、骨芽細胞でもっとも高度である。