

歯の形成にかかわる酵素たち

平田あずみ

ヒトの口腔では粘膜上皮細胞とその下にある間葉細胞との相互作用によって、20本の乳歯と32本の永久歯が形成される。歯の発生は胎生6週頃、歯堤の形成から始まる。歯堤は上顎と下顎の周辺部で上皮が間葉を押しつけてできるシート状の構造物で、その先端部に20個の膨大部が生じ、やがて20本の乳歯歯胚へと発達する。乳歯が形成されると歯堤はさらに伸長して後継歯である20本の永久歯歯胚へと発達するとともに、顎の成長に伴い後方にも伸長し、乳歯の後方に加わる大臼歯歯胚へと発達する。どの部位にどの歯が発生するかは歯胚の位置と数によるが、歯の形成過程で発現する遺伝子は多数報告され、それらのネットワークやシグナル制御は非常に複雑であることが明らかになってきた¹⁾。

歯種による歯冠の形態や歯根の数などの違いは*Msx-1*, *Msx-2*, *Dlx-1*, *Dlx-2*, *Pax-9*などのホメオボックス遺伝子が制御している²⁾。個々の歯の形成の基本プロセスはどの歯にも共通し、形成過程の歯胚の形によって蕾状期 (bud stage), 帽状期 (cap stage), 鐘状期 (bell stage) と呼ばれるステージを経て進行する。蕾状期歯胚は蕾状の上皮細胞塊とその周囲に密に集合する外胚葉性間葉細胞からなる。やがて上皮細胞結節が陥凹し帽子状となったエナメル器が、球状に密集した外胚葉性間葉組織である歯乳頭を覆う帽状期歯胚となる。歯胚はさらに成長を続けエナメル器の下面が深く陥入して鐘のような形を示す鐘状期歯胚となる。エナメル器の外側部に位置する細胞は外エナメル上皮、歯乳頭に接する側のエナメル器の細胞は内エナメル上皮と呼ばれ、基底膜がエナメル器を取り囲み、歯乳頭との間に介在する。連続する内外エナメル上皮の折り返し部である歯頸彎曲部では歯冠完成まで細胞が分裂し続ける。

歯の発生の次の段階は歯の主要な硬組織である象牙質とエナメル質の形成である。鐘状期歯胚ではまず内エナメル上皮がエナメル芽細胞に分化する。基底膜を介してエナメル芽細胞と対峙する歯乳頭の細胞はエナメル芽細胞の誘導により象牙芽細胞に分化し、象牙質基質の形成を始める。常に象牙質形成はエナメル質形成に先行し、象牙質がある程度形成されてからエナメル芽細胞がエナメル質基質の形成を始める。このような歯の形成に関わる細胞の分化と基質形成は細胞情報伝達系を介した相互作用により進行し、これには細胞の境界に位置する基底膜の存在が鍵となる。

基底膜はIV型コラーゲンが網目構造を形成し、その間隙をラミニン、ナイドジェン、ヘパラン硫酸プロテオグ

リカンなどが埋める細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) である。基底膜は細胞を支持して組織形態の維持に働くとともに、ECM構成分子が内部に持つ機能ドメイン、あるいはECM内部に抱合している成長因子などをECMの部分的分解に伴い放出・活性化することで、細胞機能を制御している。これを担うIV型コラーゲンの分解酵素としてはmatrix metalloproteinases (MMPs)-2,9が存在し、潜在型として産生され、その活性化にはMMP-3やMMP-14 (MT1-MMP)、さらに内在性のMMP特異的阻害タンパク tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2も関係する³⁾。一方、ヘパラーゼはヘパラン硫酸プロテオグリカンのヘパラン硫酸鎖を特異的に分解する酵素で、65kDaの前駆体として産生され、プロセッシングにより8kDaのフラグメントと50kDaの成熟型となる⁴⁾。

MMP-2,9は蕾状期歯胚上皮、帽状期歯胚エナメル器と歯乳頭細胞、鐘状期歯胚のエナメル器に局在し、同時にMMP-3,14 (MT1-MMP) やTIMP-2局在も歯胚に観察される。ヘパラーゼは上皮由来細胞とエナメル器に局在する。これらを踏まえると、MMP-2,9やヘパラーゼは、基底膜が抱合するFGF, TGF- β 1, BMP-2, IGFなどの成長因子やサイトカインを放出させ、エナメル芽細胞や象牙芽細胞の分化に関連することを示唆している。歯冠が完成すると歯根の形成へと続く。歯頸彎曲部から増殖したHertwig上皮鞘の誘導により歯根部象牙質が、さらにその外側には間葉由来のセメント質が形成される。MMP-2,9およびヘパラーゼはHertwig上皮鞘細胞に局在する。歯根の形成過程においても、Hertwig上皮鞘を取り囲む基底膜はその周囲に存在する未分化細胞へのシグナル分子の供給源となり、歯周組織形成細胞の活性を制御していることを意味している。2009年、ヘパラーゼKOマウスの解析より、ヘパラーゼとMMPsがco-regulationすることが報告された⁵⁾。基質を異にする酵素が相互に関係することは非常に興味深い。今後の研究により、歯の形成においても新たなメカニズムが解明されるかもしれない。

- 1) <http://bite-it.helsinki.fi/>
- 2) Ten Cate: 口腔組織学, p.81 (2006).
- 3) Ra, H. J. *et al.*: *Matrix Biology*, **26**, 587 (2007).
- 4) 中島: 生化学, **73**, p.474 (2001).
- 5) Zcharia, E. *et al.*: *PLoS ONE*, **4**, e5181 (2009).