

## 最近のトピックス

## 歯の発生におけるグリコーゲンの機能的意義

## The functional significance of glycogen deposits during tooth morphogenesis

新潟大学歯学部口腔解剖学第二講座

大島 勇人

2nd Department of Oral Anatomy

Faculty of Dentistry, Niigata University

Hayato Ohshima

歯の形態発生は上皮間葉相互作用により細胞の増殖と分化の時間的・空間的調節を受けており、顎骨の特定の場に特定の歯が形成される。近年の分子生物学的手法により、さまざまな成長因子、形態形成遺伝子のシグナルが歯胚形成に重要な役割を演じ、上皮間葉間のシグナル・カスケード(連鎖)が明らかになりつつある<sup>1)</sup>(<http://honeybee.helsinki.fi/toothexp> も参照)。この上皮間葉相互作用のメカニズムの全容が解明されれば、歯の喪失部位に新たに歯を作る、ということも夢ではなくなる。

本稿では、近年の分子生物学的研究により飛躍的な進歩をとげた歯の発生の研究において、過去25年間全く注目されなかったグリコーゲンの機能的意義について我々の最新の知見<sup>2)</sup>を紹介する。

## 1. グリコーゲンの生物学的意義

グルコースは生体の代謝の主要なエネルギー源であり、肝細胞や筋細胞はグリコーゲンとして炭水化物を蓄える。また、グリコーゲンは胎生期の組織に広く分布し、嫌気性の状態に関与することが知られている。実際、基質に血管が欠如する軟骨細胞が多量のグリコーゲンをもつことは知られた事実である。歯の発生においては、歯胚上皮・間葉にグリコーゲンが存在することが過去に報告されていた<sup>3)</sup>が、その機能的意義については全く分らなかった。

一方、胎生期や実験的に骨形成を誘導した際に、骨芽細胞の前駆細胞がグリコーゲンをもち、骨芽細胞に分化するとグリコーゲンが消失することが報告されており<sup>4,5)</sup>、グリコーゲンの消失が骨基質の石灰化に関与すると考えられていた<sup>6)</sup>。

## 2. 歯の発生におけるグリコーゲンの機能的意義

マウスの胎生期の歯胚を透過型電子顕微鏡(以下「電顕」)で見ると、歯小囊細胞が多量のグリコーゲンを含有していることが判明した(図1)。驚くことに、固定の難しさに起因するのか、これまで歯胚の電顕下の観察は殆ど報告がなかった。グリコーゲンの存在を証明する為に胎生期の歯胚にPAS染色を施してみると、歯胚上皮・間葉は基本的にPAS陽性を示した。しかし、蕾期～帽状期の歯胚上皮の歯乳頭に面する細胞集団であるエナメル結節、相対する歯乳頭のみがグリコーゲンを欠如することが明らかとなった。

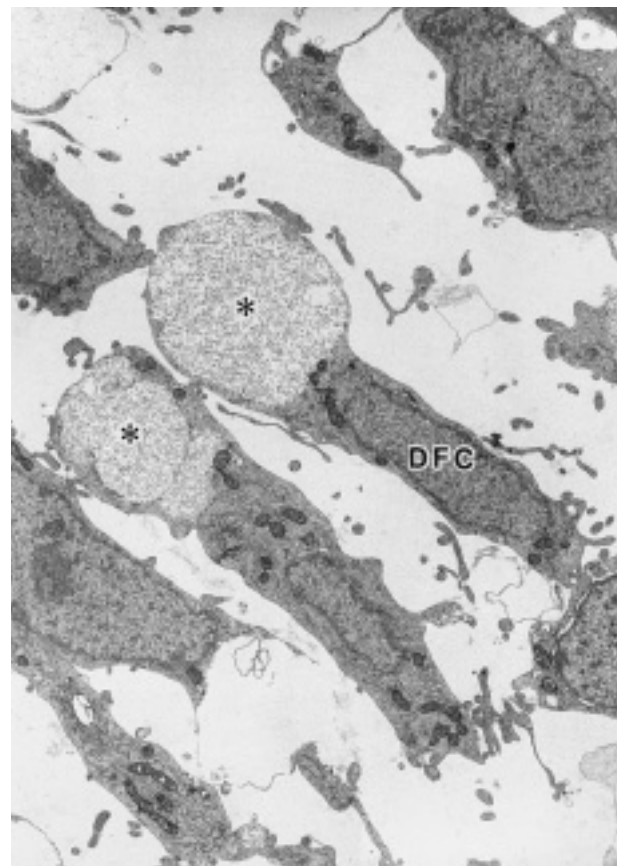


図1 歯小囊細胞(DFC)の電顕像。\*:グリコーゲンの集積。

近年、エナメル結節が歯の形態発生のシグナル・センターとして働いているという仮説が提唱されている<sup>1)</sup>。成長因子を含む多くのシグナル分子が、グリコーゲンの存在しないエナメル結節と歯乳頭に発現していることは、上皮間葉相互作用を考える上で興味深い事実である。

それでは、図1のような歯小囊細胞における多量のグリコーゲンの存在意義は何なのだろうか? 歯小囊の周囲には

豊富な血管網が存在し、しばしば毛細血管近傍にグリコーゲン含有細胞が存在することから、嫌気性の状態とは考えにくい。そこで、歯胚を含む下顎にPAS染色を施してみると興味深い事実に気が付いた。それは、将来の骨形成が起こる場所に一致してグリコーゲン含有細胞が配置しているのである。しかも、歯胚の周囲で骨形成が開始すると、歯小囊細胞からグリコーゲンが消失することが明らかとなった。したがって、歯小囊におけるグリコーゲンの存在は骨芽細胞の前駆細胞としての特徴を示している、と考えられる。このことは、歯と同様な発生過程を示すが骨形成が起こらない毛包 hair follicle の間葉がグリコーゲンを欠如する事実とも合致する。

一方、エナメル器のグリコーゲンの分布と星状網（エナメル髓）の形成との相関も興味深い。帽状期になると、エナメル器は多量のグリコーゲンを含有するようになる。電顕下で観察すると、エナメル器の細胞にはグリコーゲンの集積が観察され、この集積の中に分泌細管様構造物をもっており、小胞の中にもグリコーゲンが存在していた。このことは、エナメル器の細胞が細胞外に親水性の多糖類を分泌している可能性を示しており、この多糖類の存在により、この時期多量の水分がエナメル器内に吸引され、細胞間が拡張した特徴的な形態を示す星状網が形成される、と考えられる。

胎生初期のマウスの頭部にPAS染色を施すと、さらに、興味深い所見を得た。PAS陽性細胞が将来の骨形成部位に配置しているのに加え、三叉神経に付随してPAS陽性細胞が存在するのである。歯胚においても、生後、歯髓にグリコーゲン含有細胞が出現する時期と神経が歯髓内に侵入する時期が一致している。神経成長因子の遺伝子発現の分布との相同性<sup>7)</sup>も考えると、歯胚の神経支配とグリコーゲン含有細胞との相関も否定できない事実である。

### 3. おわりに

以上の様に、グリコーゲンの存在は、歯の形態発生に関係するシグナル活性、骨形成、エナメル器での星状網形成、果ては神経支配にまで関与する可能性が示された。今後は、グリコーゲン含有細胞と神経成長因子との関係

を検索していきたい。

近年、歯の発生学の分野も含めて研究の主体が分子生物学、細胞生物学になり、生物科学の基本である形態学がおざなりになっている感がある。分子生物学、細胞生物学の基盤となる、しっかりとした形態学的観察の必要性をアピールしていきたい。

## 参 考 文 献

- 1) Thesleff, I. and Sharpe, P.: Signalling networks regulating dental development. *Mech. Dev.* 67(2): 111-123, 1997
- 2) Ohshima, H., Wartiovaara, J. and Thesleff, I.: Developmental regulation and ultrastructure of glycogen deposits during murine tooth morphogenesis. *Cell Tissue Res.* 297(2): 271-281, 1999
- 3) Nozue, T.: Discrepancy of distribution of PAS-positive substances by difference in position of early individual tooth germ. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 50(4): 231-247, 1973
- 4) Scott, B. L. and Glimcher, M. J.: Distribution of glycogen in osteoblasts of the fetal rat. *J. Ultrastruct. Res.* 36(5): 565-586, 1971
- 5) Decker, B., Bartels, H. and Decker, S.: Relationships between endothelial cells, pericytes, and osteoblasts during bone formation in the sheep femur following implantation of tricalciumphosphate-ceramic. *Anat. Rec.* 242(3): 310-320, 1995
- 6) Harris, H. A.: Glycogen in cartilage. *Nature* 130: 996-997, 1932
- 7) Luukko, K., Arumäe, U., Karavanov, A., Moshnyakov, M., Sainio, K., Sariola, H., Saarma, M. and Thesleff, I.: Neurotrophin mRNA expression in the developing tooth suggests multiple roles in innervation and organogenesis. *Dev. Dyn.* 210(2): 117-129, 1997