

マラッセの上皮遺残 —構成する細胞について—

井上勝博, 田所 治

松本歯科大学 口腔解剖学第1講座

The Epithelial Rests of Malassez
—On the Component Cells—

KATSUHIRO INOUE and OSAMU TADOKORO

Department of Oral Anatomy, Matsumoto Dental University School of Dentistry

Summary

An epithelial cell population in the periodontal ligament is derived from the disintegrating sheath of Hertwig during tooth root development, namely, the epithelial rests of Malassez (ERM). ERM is not merely mass of resting cells and does not consist of same kind of cells. So far, several researchers have reported the existence of Merkel like cells, antigen-presenting like cells and precursor cells of ameloblasts in the ERM. However, the precise functional significance of these cells in the ERM is not clear.

はじめに

歯根膜に索条・根棒状・球状の上皮性細胞の塊が見られることは古くから知られている^{5,35)}。この細胞の塊は発見者の名に因んでマラッセの上皮遺残と呼ばれている¹⁷⁾。上皮遺残はエナメル器の上皮の残ったものと考えられているが、その機能的意義は長らく不明であった。ところが1990年代になってネコの歯根膜の神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP), P物質 (SP), protein gene product (PGP) 9.5の免疫組織化学的局在の研究の際に偶然、マラッセの上皮遺残と思われる細胞が CGRP, SP, PGP 9.5に陽性であることが発見された¹⁰⁾。また同時期にヒトのマラッセの上皮遺残と神経終末が密接して

存在することが電顕的に明らかにされた¹⁵⁾。これ以降マラッセに上皮遺残について形態的、機能的な再検討がされつつある。そこで従来までのマラッセの上皮遺残の知見を紹介し、最近見直されつつある上皮遺残を構成する細胞とその機能的意義について焦点を当ててみたい。

1. 従来のマラッセ上皮遺残に対する考え

1) 発生学的由来 (Fig. 1)

歯の発生の途中で鐘状のエナメル器官と呼ばれる、上皮性器官が出現し、後にエナメル質を作る。エナメル器は発生がさらに進むと上皮細胞に分化が起こり内エナメル上皮、外エナメル上皮およびこれらの両者の間をうめるエナメル髓となる。エナメル器の発育は歯冠の範囲に止まらず、

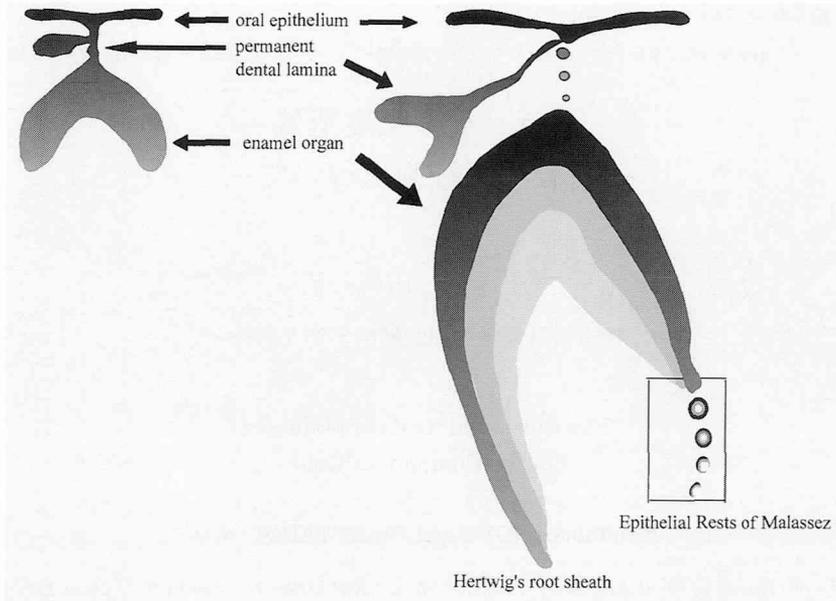


Fig.1 : Diagram of tooth development and the differentiation of Hertwig's root sheath from enamel organ.

深部に向かって円筒状に伸びていく。内エナメル上皮と外エナメル上皮の両者が合わさって作る、この円筒状の突起をヘルトヴィヒの上皮鞘といい、上皮鞘は歯乳頭を鞘のように取り巻き、あらかじめ歯根の形を規定する。歯の萌出に先立って上皮鞘は次第に断裂し、萎縮し、退化するが、完全に消失するわけではなく、歯根を取り巻いて上皮細胞の塊として残る。この上皮鞘の残りがマラッセの上皮遺残である。

2) 位置と形態 (Fig. 2)

上皮遺残は歯根のセメント質寄りに、上皮性の細胞群として見られ、規則正しく一定の間隔を置いて配列している。この配列は発生学的には 上皮鞘が断裂、退化したものなので、立体的にみれば索条の上皮細胞が作るネットをなしている^{5,7,16,25}。歯根はこのネットに囲まれていることになる。上皮遺残の大多数は頸部歯根膜と歯根膜の中央1/3に見いだされる^{22,32}。また年齢が増すにつれて減少するが、完全には消失しないと報告されている^{5,22,23,32,38}。

3) 細胞像 (Figs. 3 and 4)

上皮遺残の光顕像では、細胞は形が小さく、核は球形または短楕円形でヘマトキシリンに濃染すること、細胞質が比較的小さく色素を取ることが

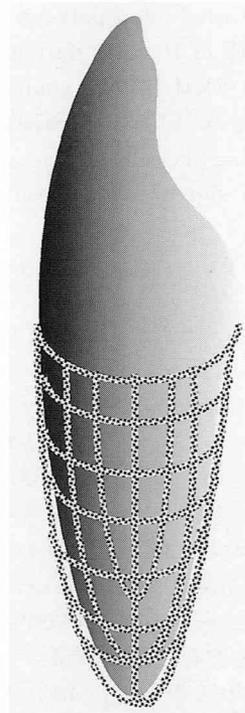


Fig.2 : Schematic representation of epithelial rests of Malassez around tooth. Teeth are surrounded by epithelial cells of Malassez existing as a net.

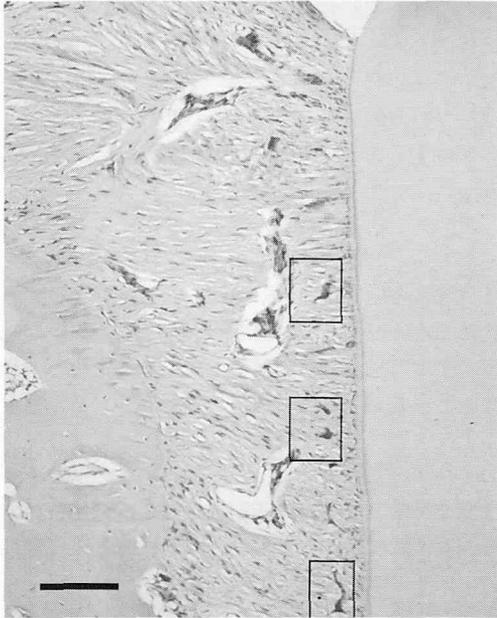


Fig.3 : The distribution of epithelial rests of Malassez on root surface. Epithelial cells of Malassez are included in the square. Stained with heamatoxylin and eosin (H. E). Bar=50 μ m.

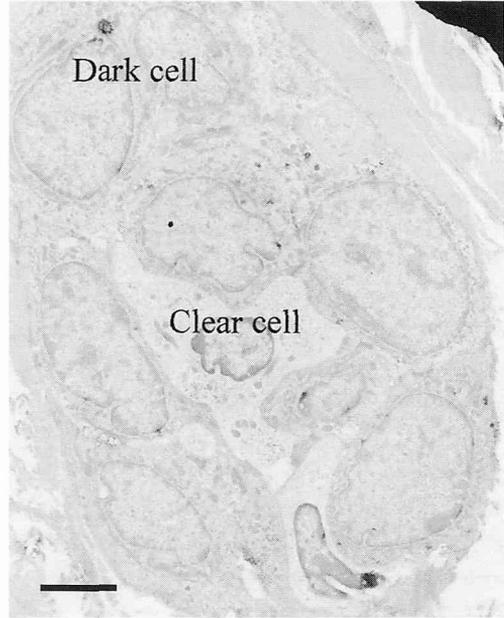


Fig.4 : Electron micrograph showing epithelial rests of Malassez composed of clear and dark cells. Stained with uranyl acetate and lead citrate. Bar=2 μ m.

弱い特徴がある^{5,35}。藤田⁵はこれらの細胞の特徴は退行性変性の進むとともに萎縮に陥ったもので、同一の歯根膜にも種々の萎縮段階の細胞が混在していると述べている。古くはラットの上皮遺残は形態学的に3種類に区別されるとの報告がある³⁸。小さい休止タイプ、分化タイプ、増殖タイプの3種類で、これらは上皮遺残の生活史において連続して変わるとされている。ヒトでも休止タイプ、増殖タイプ、変性タイプの3種類があり、上皮遺残のライフサイクルにおける違いを示しているとされている²²。

Valderhaug and Nylen³⁶は微細構造から上皮遺残の機能を推定している。彼らによれば上皮遺残の細胞は小胞体の発達が悪く、ミトコンドリアの数は中程度で、ゴルジ装置とグリコーゲンの集積は乏しく、表皮と口腔粘膜の基底層の細胞とよく似ているが、機能的には休止状態にあると述べている。その後報告された思春期のヒトの上皮遺残の電顕像は次のようであった⁷。細胞は密な異染色質を持つ不規則な形の核、トノフィラメント、比較的豊富なミトコンドリア、発達の悪い粗

面小胞体を持つのが特徴であり、細胞同士はデスマゾームとギャップジャンクションによって結ばれていた。また細胞の周辺部には被覆小窩と被覆小胞が認められた。Hamamotoら⁷も Valderhaug and Nylen³⁶と同様に上皮遺残細胞は休止状態にあると考えるが、ギャップジャンクション、被覆小窩、被覆小胞などが存在する微細構造から上皮鞘は単に退化している構造物ではないと思われると述べている。

4) 機能的意義

1885年にマラッセ¹⁷によって報告されて以来100年以上の時間が経過し、多くの研究者によって研究されてきているが、いまだ機能的意義については不明な点が多い。成人の歯根膜では機能的な役割の可能性を否定する報告もある³³。古くから機能として考えられたものを挙げると①内分泌機能の可能性である²⁴。しかし後に分泌細胞との共通性はないという微細構造の所見が報告されている³⁶。②歯根膜隙の維持の役割¹⁶。③骨吸収因子の分泌²。④上皮遺残の細胞は通常は休止状態にあるが、炎症の際に増殖し嚢胞を裏打ちすると

いうものである^{9,34,35}。上皮遺残が単に退化しつつある構造物ではなく、上皮遺残細胞群は休止状態に在るとの考えが微細構造の所見からもうかがえる^{7,18,36}。実際 *in vivo* と *in vitro* の研究では上皮遺残細胞は周囲の変化に反応し活性化されることがわかってきている。上皮遺残細胞の培養実験では代謝の変化、DNA 合成、コラーゲンの貪食、プロスタグランディンの分泌が認められている。活性化された上皮遺残細胞の微細構造はよく発達した粗面小胞体、ゴルジ装置を含む豊富な細胞質が特徴であると報告されている^{2,4,19,21,34}。Yamasaki and Pinero³⁹ の上皮遺残細胞の培養での研究では、休止状態では細胞内小器官は発達が悪いが、増殖している上皮遺残細胞は粗面小胞体と自由リボゾームの増加、よく発達した微細網系の新形成、トノフィラメントの量の減少、デスマゾームの数と大きさの減少、ギャップジャンクションの消失という特徴があると述べている。またこれらの微細構造の変化のほとんどは口腔粘膜の創傷治癒中の上皮細胞に現れるものと同じ特徴であると述べている。従来から上皮細胞が菌原性嚢胞の病理的原因としての意義が注目されていたが^{9,34}、上記の *in vitro* の所見は炎症性の菌原性嚢胞の形成に上皮遺残細胞が関与していること

を示しているものと思われる。上記の機能的意義以外にも上皮遺残細胞には多くの潜在的能力があることが判って来ている⁸。例えばエナメル芽細胞への分化とエナメルタンパクの分泌、セメント芽細胞の分化誘導、神経終末の誘導などである。

興味あることは多くの役割を果たすと考えられて来ている上皮遺残が果たして1種類の細胞から構成されているかどうかである。休止および活性化と言った機能的な状態を反映した2種類の細胞、微細構造から重層扁平上皮の基底細胞と有棘細胞と同じとされた2種類の細胞、ヒトとラットの上皮遺残で報告された明調性細胞と暗調性細胞の2種類の細胞などがある^{3,11,39}。上皮遺残は多機能を反映した異種の細胞群からなる可能性がある。次にこの面から再検討されつつある上皮遺残について最近の知見を述べてみたい。

2. マラッセ上皮遺残を構成する細胞について (Figs.5 and 6)

前述のようにマラッセの上皮遺残は1種類の細胞から構成されているわけではないことが明らかにされてきている。Valderhaug and Nylen³⁶ は上皮遺残の細胞は表皮と口腔粘膜の基底層の細胞

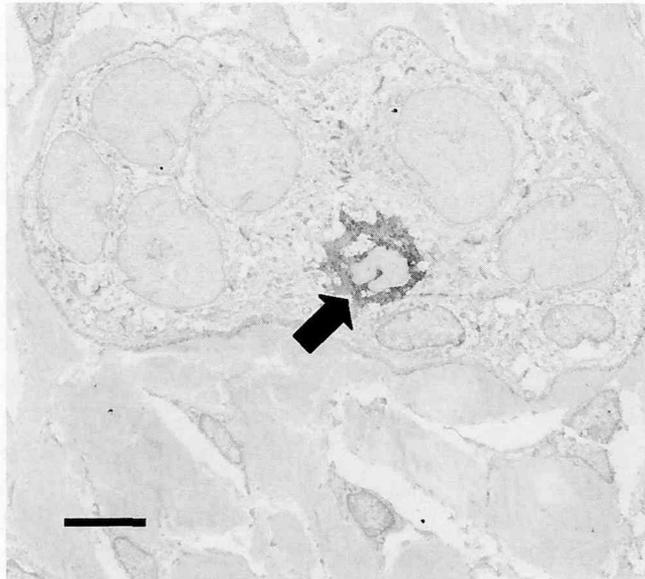


Fig.5 : PGP 9.5 immunoreactive cell (Merkel like cell) in epithelial rests of Malassez (arrow). The immunoreactivity of PGP 9.5 can be seen in the cytoplasm. Bar=5 μ m.

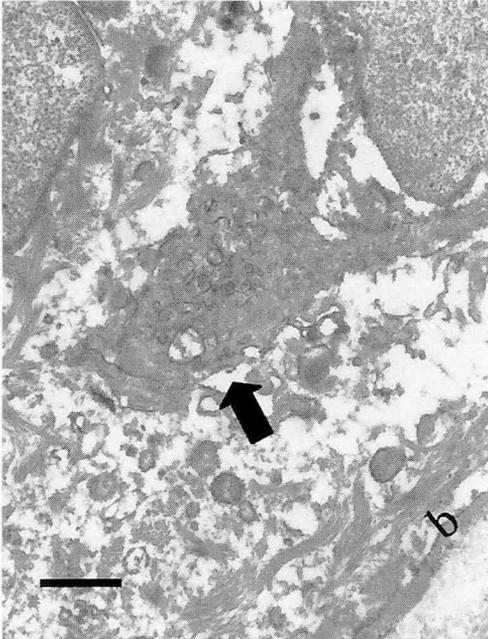


Fig.6 : Secretory granules (arrow) in the cytoplasm of PGP 9.5 immunoreactive cell found within epithelial rests of Malassez. b : basement membrane. Bar=200 nm.

と非常によく似ていると報告している。さらに、ウサギでは口腔上皮の基底層を構成する細胞群と上皮遺残とに共通する上皮性細胞骨格タンパク質が存在することから、上皮遺残の細胞は重層扁平上皮の基底層の細胞から由来し、上皮としての性格を残しているとされている²⁰⁾。また、Yamazaki and Pinero³⁹⁾は上皮遺残に基底細胞と有棘細胞と同じと考えられる細胞の存在を報告している。したがって上皮遺残には口腔上皮の基底層や有棘層と共通する細胞が存在すると考えてもおかしくない。口腔上皮の基底層あるいは有棘層には色素産生細胞すなわちメラノサイト、抗原提示機能を有すると言われているランゲルハンス細胞、そして古くから知覚神経とともに触覚機能に関わるとされているメルケル細胞が存在している。

1) 上皮遺残内のメルケル様細胞の存在

神経ペプチドの CGRP と protein gene product (PGP) 9.5 が歯根膜内の神経だけではなくマラッセの上皮遺残様の細胞に存在することが報告されている¹⁰⁾。サイトソルプロテインとして神経-神経内分泌特異性タンパクである PGP 9.5 がメルケル細胞に存在することが免疫組織化学的

に明らかにされてきて^{26, 28)}、Heyeraas ら¹⁰⁾が発見した上皮遺残内の PGP 9.5 を含む細胞がメルケル細胞かどうかに興味ある課題となってきた。メルケル細胞の形態、微細構造、発生、神経線維との関連はすでに詳細な報告がある^{26, 27, 28, 29)}。それによればメルケル細胞には楕円形と樹状形の 2 種類があり、PGP 9.5 の他に骨格タンパクであるサイトケラチン (CK) 20、分泌顆粒には CGRP、血管作動性腸管ペプチド (VIP)、SP などの神経ペプチドなどが存在する。ネコの歯根膜内の上皮遺残の細胞には PGP 9.5 の他に上記の神経ペプチドが存在することが判ってきている^{14, 31)}。上皮遺残内のこれらの細胞は形態的、免疫組織化学的特徴からメルケル様細胞と考えられている。田所等は微細構造の面から両者を比較し、上皮遺残内の上記の細胞はメルケル細胞であるとしている (田所等 未発表)。

上皮遺残内のメルケル細胞はどのような機能的意義を持つのであろうか。従来メルケル細胞は知覚性神経終末と複合体 (Merkel neurite complex) を形成していると考えられている。しかし、最近の研究では口蓋の粘膜炎中に存在するメルケル細胞は必ずしも知覚神経終末との複合体を形成していないという報告が見られる^{27, 28)}。それによればメルケル細胞にはメルケル細胞-神経複合体を形成するものと非神経支配、すなわち単独で存在するものとの 2 種類がある。上皮遺残中のメルケル様細胞にも 2 種類が見られるが、メルケル細胞-神経複合体タイプは頻繁には認められず、非神経メルケル細胞タイプが多かった^{14, 31)}。ところで、メルケル細胞-知覚神経複合体では、どちらが感覚受容能をもつのであろうか。現在まで多くの形態学、生理学両面からの報告があるにも関わらず、いまだに明らかにされていないのが現状である。神経遮断実験を施したメルケル細胞に刺激を与えると反応が生じており、メルケル細胞そのものが感覚受容を担っているのではないかという報告もされている²⁶⁾。メルケル細胞は、消化管上皮の内分泌細胞の突起に非常によく似た細胞質突起を結合組織中へ伸ばしており、感覚受容能を反映した形態であろうと考えられている。メルケル細胞がパラニューロンと言われる所以である。上皮遺残内に存在するメルケル細胞も機能的には同じで、すなわち感覚受容能を持つと推測される

(田所ら, 未発表). 立花²⁰⁾によれば皮膚科学や病理学分野ではメルケル細胞を神経内分泌細胞としてとらえる傾向にあり⁶⁾, 口腔粘膜に見られる, 非神経メルケル細胞タイプのメルケル細胞は機能的には神経内分泌として存在しているのであろうと示唆している. 歯根膜では, 常に咀嚼というストレスにさらされている. その中の上皮遺残に存在するメルケル細胞も前述の感覚受容能に加えて, 口腔粘膜と同様に歯根膜の恒常性の維持に神経内分泌細胞として関与するものと考えるのが

妥当であろう¹⁴⁾.

メルケル細胞は, 周囲の上皮細胞への増殖刺激にも関与しているという報告がある²⁶⁾. マラッセの上皮遺残内のメルケル細胞も同様に, 前述の菌原性嚢胞の発生源としての関与の可能性を示唆していると思われる.

2) 上皮遺残内の抗原提示様細胞の存在

ラットの下顎臼歯の上皮遺残には CD 11 b+, 及び OX-6 に対して陽性反応を示す抗原提示様細胞が含まれている³⁷⁾. ラットの歯根膜中には非

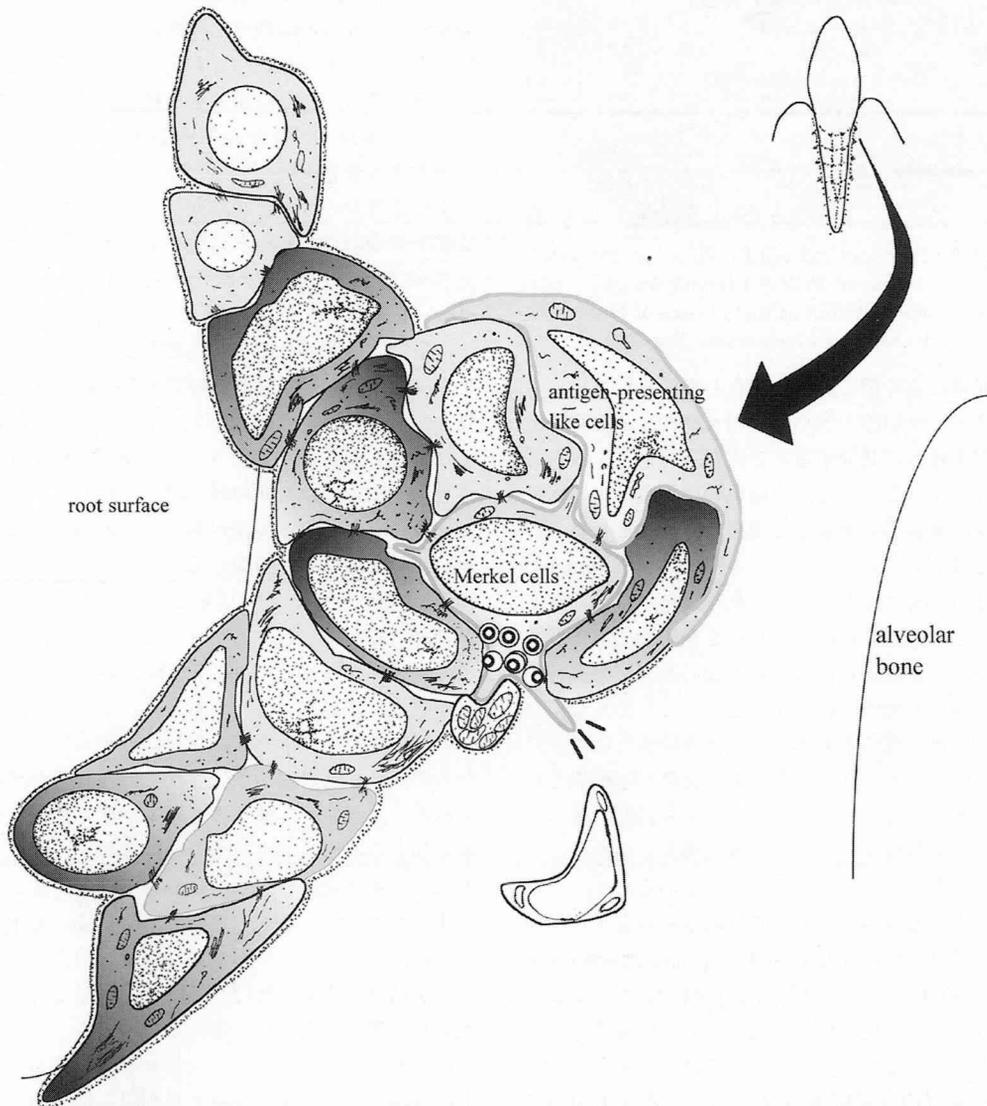


Fig.7: Schematic illustration of epithelial rests of Malassez, showing the component cells.

常に多くの抗原提示細胞が存在することが既に明らかにされている^{12,13)}。彼らによれば歯根膜中の抗原提示細胞の多くは樹状細胞であった。口腔上皮の基底層には明調性のランゲルハンス細胞も存在することはよく知られている。上皮遺残に見いだされる抗原提示様細胞がランゲルハンス細胞、あるいは樹状細胞であるかどうかは今後の更なる研究を待たなければならない。また、前に述べた上皮遺残に見出されている明調性細胞が、Vandevska-Radunovicら³⁷⁾が報告している抗原提示様細胞と一致するのは今後の興味ある課題である。Vandevska-Radunovicら³⁷⁾によれば矯正移動などの外力が加わった場合に抗原提示様細胞が一過性に増加する事が明らかになっており、上皮遺残中の抗原提示様細胞が歯根膜の恒常性を維持するために何らかの役割を果たしているものと思われる。

3) 上皮遺残内のエナメル芽細胞前駆細胞の存在
濱本等⁸⁾はラットの根未完成歯に実験的に傷害を与え、その後の歯の発生変化を免疫組織化学的に追跡したところ、上皮遺残内にエナメル質の必須蛋白の一つであるアメロゲニンの陽性反応を認めた。さらに経過を追ったところ、歯根膜内にエナメル質様の石灰化を認めた。これは上皮遺残内にエナメル芽細胞に変化する細胞が存在するであろうと彼らは結論づけている。

まとめ (Fig. 7)

前述のように上皮遺残を構成する細胞を同定する研究はまだ緒に就いたばかりで、今後の発展が望まれる分野である。マラッセの上皮遺残は古くから、休止期にある上皮細胞塊としてみなされてきたが、上皮遺残が生涯消失することが無いという事実^{5, 22, 23, 32, 38)}、比較解剖学的にみると原始的な歯根膜を有するとされるワニでは歯の交換現象が著しいにも関わらず、典型的な上皮遺残が存在するという事実³⁰⁾は、生体にとって機能的な意味のない形態は存在しないことを示すのかもしれない。上皮遺残を作る細胞は1種類だけではなく、すでにメルケル様細胞、抗原提示様細胞など、2, 3の細胞の存在が明らかになりつつある。したがって、マラッセの上皮遺残は、単なる遺残ではない。従来はEpithelial Rests of Malassezとされていたが、最近の論文に使われているように

Malassez Epithelium とするのが妥当であろう。上皮遺残の全貌とその機能的意義を明らかにするためには、今後もさらに上皮遺残を構成する細胞の同定を形態学的手法を基にして研究を進めていく必要があると思われる。

文 献

- 1) Birek P, Wang H-M and Melcher A H (1980) Epithelial rests of Malassez in vitro ; phagocytosis of collagen and the possible role of their lysosomal enzymes in collagen degradation. *Lab Invest* **43** : 61-72.
- 2) Birek C, Heersche J N M, Jez D and Brunette D M (1983) Secretion of a bone resorbing factor by epithelial cells cultured from porcine rests of Malassez. *J Periodont Res* **18** : 75-81.
- 3) Brice GL, Sampson WJ. and Sims MR (1991) An ultrastructural evaluation of the relationship between epithelial rests of Malassez and orthodontic root resorption and repair in man. *Aust Orthod J* **12** : 90-4.
- 4) Brunette D M, Heersche J N M, Purdon A D, Sodek J, Moe H K and Assuras J N (1979) In vitro cultural parameters and protein and prostaglandin secretion of epithelial cells derived from porcine rests of Malassez. *Arch Oral Biol* **24** : 199-203.
- 5) 藤田恒太郎 (1967) 歯の組織学, 第8版, 165-70, 医歯薬出版, 東京
- 6) Gould VE and Moll R (1985) Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin : hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* **52** : 334-53.
- 7) Hamamoto Y, Nakajima T and Ozawa H (1989) Ultrastructure of epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* **34** : 179-85.
- 8) 濱本宣興, 中島民雄, 小澤英浩 (1998) マラッセの上皮遺残の臨床的役割. *ザ・クインテッセンス* **17** : 719-28.
- 9) Harris M and Toller P (1975) The pathogenesis of dental cysts. *Br med Bull* **31** : 159-63.
- 10) Heyeraas K, Kvinnsland I, Byers M R and Jacobsen E B (1993) Nerve fibers immunoreactive to protein gene product 9.5, calcitonin gene-related peptide, substance P, and neuropeptide Y in the dental pulp, periodontal ligament, and gingival in cats. *Acta Odontol Scand* **51** : 207-21.
- 11) Kaneko H, Hashimoto S, Enokiya Y, Ogiuchi H and Shimono M (1999) Cell proliferation and

- death of Hertwig's epithelial root sheath in the rat. *Cell Tissue Res* **298** : 95-103.
- 12) Kawahara I and Takano Y (1995) Immunohistochemical characterization and localization of MHC Class 2 antigen presenting cells in the periodontal ligament of rat incisors. *Connect Tissue Res* **33** : 47-56.
 - 13) Kawahara I and Takano Y (1995) Segregated localization of immunocompetent cells and osteoclasts in the periodontal ligament of the rat molar. *Arch Histol Cytol* **58** : 345-55.
 - 14) Kvinnsland IH, Tadokoro O, Heyeraas KJ, Kozawa Y and Vandevska-Radunovic V (2000) Neuroendocrine cells in Malassez epithelium and gingiva of the cat. *Acta Odontol Scand* **58** : 107-12.
 - 15) Lambrichts I, Creemers, J and Van Steenberghe D (1993) Periodontal neural endings intimately relate to epithelial rests of Malassez in humans A light and electron microscope study. *J Anat* **182** : 153-62.
 - 16) Løe H and Waerhaug J (1961) Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol* **3** : 176-84.
 - 17) Malassez M (1885) Sur le role des Debris epitheliaux paradentaires. *Laboratoire d'histologie* pp 21-121.
 - 18) Morgenroth V K and Morgenroth K (1966) Elektronemikroskopische Untersuchungen der Malassezschen Epithelreste. *Dtsch Zahn-, Mund- Kieferheilkd* **46** ; 25-33. .
 - 19) Nylen M U and Grupe H (1969) Ultrastructure of epithelial cells in human periodontal ligament explant. *J Periodont Res* **4** : 248-58.
 - 20) Peters BH, Peters J-M, Kuhn C, Zöller J and Franke WW (1995) Maintenance of cell-type-specific cytoskeletal character in epithelial cells out of epithelial context : Cytokeratins and other cytoskeletal proteins in the rests of Malassez of the periodontal ligament. *Differentiation* **59** : 113-26.
 - 21) Pettigrew D W, Sodek J, Wang H-M and Brunette D M (1980) Inhibitor of collagenolytic enzymes synthesized by fibroblasts and epithelial cells from porcine and macaque periodontal tissues. *Arch Oral Biol* **25** : 269-74.
 - 22) Reeve M (1960) Epithelial rests in the periodontal ligament of human. *J Dent Res* **39** : 746.
 - 23) Reitan K (1961) Behavior of Malassez epithelial rests during orthodontic tooth movement. *Acta Odontol Scand* **19** : 443-68.
 - 24) Robinsohn I (1934) Versuch einer einheitlichen morphobiologischen Erklärung des Normalen und pathologischen Wachstum der Zahne und des Kiefers. *Ztschrft Stomatol* **22** : 285.
 - 25) Sicher H (1966) *Orban's Oral histology and embryology*, Sixth Edition, 176-96, C V Mosby, St. Louis.
 - 26) Tachibana T (1995) The Merkel cell : recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol* **58** : 379-96.
 - 27) Tachibana T, Kamegai T, Takahashi N and Nawa T (1998) Evidence for polymorphism of Merkel cells in the adults human oral mucosa. *Arch Histol Cytol* **61** : 115-24.
 - 28) Tachibana T, Yamamoto H, Takahashi N, Kamegai T, Shibana S, Iseki H and Nawa T (1997) Polymorphism of Merkel cells in the rodent palatine mucosa : immunohistochemical and ultrastructural studies. *Arch Histol Cytol* **60** : 379-89.
 - 29) 立花民子 (2000) 口腔粘膜のメルケル細胞とその特殊性. *細胞* **32** : 3-7.
 - 30) Tadokoro O (1999) Comparative morphological study of sensory corpuscle of periodontal ligament in caiman *crocodilius* ; structure, distribution and numbers. *Nihon Univ J Oral Sci* **25** : 195-205.
 - 31) Tadokoro O, Maeda T, Heyeraas KJ, Vandevska-Radunovic V, Kozawa Y and Kvinnsland IH (2001) Merkel-like cells in Malassez epithelium in the periodontal ligament of cats : an immunohistochemical, confocal-laser scanning and immunoelectron-microscopic investigation. (submitted)
 - 32) Tertel-Kalweit D and Hamburg K D (1985) Histologische Untersuchungen zur Verteilung Malassezscher epithelreste zwischen dem 10. und 90. Lebensjahr. *Dtsch Zahnarzt Z* **40** : 551-4.
 - 33) Ten Cate A R (1965) The histochemical demonstration of specific oxidative enzymes and glyco-gen in the epithelial rests of Malassez. *Arch Oral Biol* **10** : 207-13.
 - 34) Ten Cate A R (1972) The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of dental cyst. *Oral Surg* **34** : 956-64.
 - 35) Ten Cate A R (1989) *Oral Histology Development, Structure, and Function*, Third Edition, 250-2, C V Mosby, St. Louis.
 - 36) Valderhaug J P and Nylen M U (1966) Function of epithelial rests as suggested by their ultrastructure. *J Periodont Res* **1** : 69-78.
 - 37) Vandevska-Radunovic V, Kvinnsland S and

- Jonsson R (1998) Immunocompetent cells in rat periodontal ligament and their recruitment incident to experimental orthodontic tooth movement. *Eur J Oral Sci* **105** : 36-44.
- 38) Wentz F M, Weinmann J P and Schour I (1950) The prevalence, distribution, and morphologic changes of the epithelial remnants in the molar region of the rat. *J Dent Res* **29** : 637-46.
- 39) Yamasaki A and Pinero G J (1989) An ultrastructural study of human epithelial rests of Malassez maintained in a differentiated state in vitro. *Arch Oral Biol* **34** : 443-51.