

シンデカンに関する文献紹介

原田 実

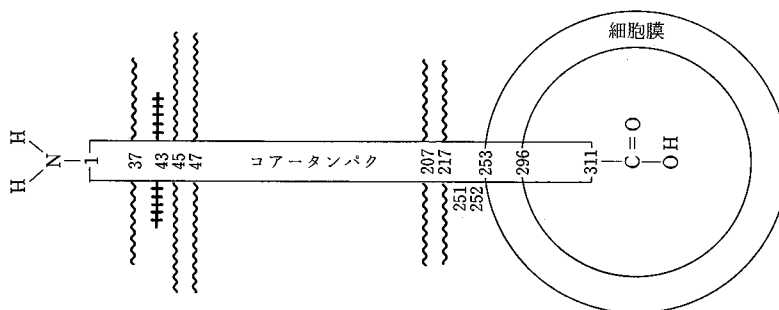
松本歯科大学 口腔生化学教室 (主任 原田 実 教授)

二つの起源をもった歯原基が歯へ成長する過程では、口腔上皮と神経堤に由来する間葉との相互作用が要因となっていることはよく知られている。この間における細胞の分化、歯胚の形態変化、生物活性を発現する分子などについて詳しい総説がある (Ruch *et al.*²⁾; Slavkin⁴⁾; Thesleff *et al.*⁵⁾)。両者の相互作用とは、細胞間あるいは組織間で特異な数種の分子のやり取りが継続的に進行し、結果としてより高度な機能をもつ細胞へ分化が起き、特異な器官形成に到ることと理解される。

生物活性を示す分子としてコラーゲン (タンパク質)、フィブロネクチン、ラミニン、テネシシン (いずれも糖タンパク質) などがすでに知られているが、化学的にこれらと異なるプロテオグリカンに属する分子が新たに証明され、シンデカン (Syndecan) と命名された (Saunders *et al.*³⁾)。シンデカンはギリシャ語の “Syndein” すなわち

“to bind together” に由来している。

この分子はマウス乳腺の培養上皮細胞表面で間質マトリックスへの接着分子、または情報受容体として Jalkanen ら¹⁾ (1985) によってはじめて報告されたプロテオグリカン (コアータンパク質 + ヘパラン硫酸) である。コアータンパク質部分の構造解析がマウス乳腺上皮細胞から λ gt11 に組み込んだ cDNA ライブラリーを作成して進められた。コアータンパク質の抗ウサギモノクローナル抗体と反応するクローンを得、この cDNA の全塩基配列を決定し、一部構造決定したコアータンパク質のアミノ酸配列を参照し、全アミノ酸配列が推定された (Saunders *et al.*³⁾)。その結果、コアータンパク質の構成アミノ酸は311残基 (分子量 32,868) で、マトリックスアンカー (細胞外マトリックスへの固定部分) とアクセプター (細胞表面受容体) として働く2種のグリコサミノグリカ



模式図。Saunders ら³⁾の報告にもとずいた作図。

1 ~ 311は構成アミノ酸の数。

37, 45, 47, 207, 217はグリコサミノグリカン鎖 (ヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸) の結合部位のアミノ酸番号。

43は糖鎖の結合部位のアミノ酸番号。

251, 252はトリプシンなどの作用で加水分解されるアミノ酸番号。

ン鎖（ヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸）で構成されていた（模式図参照）。また、この mRNA は肝臓、皮膚、乳腺などでは発現するが、骨格筋や心筋ではされない。

歯胚中で上皮と間葉の相互作用にともなうシンデカンの発現に関する報告（Thesleff *et al.*⁶⁾；Vainio *et al.*^{7,8)}）では、ラットとマウスの下顎臼歯部歯胚を用いて実験が行なわれた。上皮と間葉を顕微鏡下で分離操作し、これを培養液中、ポリカーボネート膜上で再構成してシンデカンが発現する部位をマウスに特異なモノクローナル抗体を用いて組織染色をした。動物種と組織の組み合わせを変える実験があり、ラットあるいはマウスの上皮とマウス間葉の接触、ラットの上皮と間葉を一度接触させた後、ラットのシンデカンが発現されている間葉とマウスの間葉を接触させる組み合わせなどから、上皮細胞から拡散可能な信号分子（おそらく TGF β などの成長因子）が細胞外マトリックスや間葉細胞表面に結合し、間葉細胞におけるシンデカンの誘導と組織への拡散が起こり、間葉細胞の増殖と凝集が進行する結果を得た。さらに、ブロムデオキシウリジン（BrdU）の間葉細胞へのとり込みはシンデカンの発現していない部位では見られず、シンデカンの発現が細胞増殖に先行していることが暗示された。すなわち、歯胚中の間葉におけるシンデカン発現が上皮によって誘導されることに伴って、細胞増殖刺激と凝集が起こることが示唆された。

References

- 1) Jalkanen, M., Nguyen, H., Rapraeger, A., Kurn, N. and Bernfield, M. (1985) Heparan sulfate proteoglycans from mouse mammary epithelial cells: Localization on the cell surface with a mechanisms of differentiation. *J. Biologie. Buccale*, **11**: 173—193.
- 2) Ruch, J. V., Lesot, V., Karcher-Djuricic, V., Meyer, J. M. and Mark, M. (1983) Epithelial-mesenchymal interactions in tooth germs: mechanisms of differentiation. *J. Bio. Buccale*, **11**: 173—193.
- 3) Saunders, S., Jalkanen, M., O'Farrell, S. and Bernfield, M. (1989) Molecular cloning of syndecan, an integral membrane proteoglycan, *J. Cell Biol.*, **108**: 1547—1556.
- 4) Slavkin, H. C. (1991) Molecular determinants during dental morphogenesis and cytodifferentiation: A review. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, **11**: 338—349.
- 5) Thesleff, I. and Hurmerinta, K (1981) Tissue interactions in tooth development. *Differentiation*, **18**: 75—88.
- 6) Thesleff, I., Jalkanen, M., Vainio, S and Bernfield, M. (1988) Cell surface proteoglycan expression correlates with epithelial-mesenchymal interaction during tooth morphogenesis. *Dev. Biol.*, **129**: 565—572.
- 7) Vainio, S., Jalkanen, M. and Thesleff, I. (1989) Syndecan and tenascin expression is induced by epithelial-mesenchymal interactions in embryonic tooth mesenchyme. *J. Cell Biol.*, **108**: 1945—1954.
- 8) Vainio, S. and Thesleff, I. (1992) Coordinated induction of cell proliferation and syndecan expression in dental mesenchyme by epithelium: Evidence for diffusible signals. *Dev. Dynam.*, **194**: 105—117.

1) Jalkanen, M., Nguyen, H., Rapraeger, A., Kurn,