

## [最近のトピックス]

## Wntシグナル経路の歯の形態形成への関与

小原 伸子

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系 組織学分野

Wntシグナル経路はショウジョウバエ (*Drosophila*) やセンチュウ (*C.elegans*) からヒトまで広く存在する経路で、Wnt分子が細胞表面の受容体Frizzledに結合することで活性化される。WntもFrizzledもそれぞれ多数の分子からなるファミリーを形成しており (Wnt蛋白は現在ヒト、マウスともにそれぞれ16種が知られている。詳細は <http://www.stanford.edu/~rnusse/wntwindow.html>)、これらを介して活性化されるWntシグナル経路は大きく3つに分類される。そのうち、最も早くから研究されてきた経路はcanonical (正規の) 経路または $\beta$ -catenin経路と呼ばれ、その名のとおり、 $\beta$ -cateninがシグナル伝達の鍵を握る経路である (図)。この経路は正常発生の様々な段階で重要な役割を果たすだけでなく、癌化の機構に関わることでもよく知られている。

歯胚ではTCF/LEF familyの転写因子のひとつであるLef-1が発現するが、これをノックアウトしたマウスでは歯の発生が初期で停止してしまうことなどから、Wnt/ $\beta$ -catenin経路が歯の正常発生に必須であることはわかってきた (1)。では、この経路が過剰に、あるいはずっと継続して活性化し続けたらどうなるか?これに関して、分解が起こらないように改変した $\beta$ -cateninを発現するトランスジェニックマウスを用いて、興味ある結果が報告された。Järvinenら (2) によれば、上皮でWnt/ $\beta$ -catenin経路が活性化し続けると、臼歯ができるはずの場所に多数の歯が発生し、ほとんどが単錐歯であった。このことは、Wntシグナル経路はもともと歯の交換に関与していて、哺乳類の歯でより複雑な形態の歯を生じるようになったこととひきかえに、交換能が失われ一換性や不換性になったのではないかとおもわせる。より最近のLiuら (3) の報告では、臼歯の咬頭形成に際しても、将来の咬頭形成部位におけるWnt/ $\beta$ -catenin経路の活性化が重要な役割を果たすことから、この経路が個々の歯の形態の制御にも関与することが示された。進化の過程でよく保存されてきたこのシグナル経路は、歯の形態の進化においても、新たな役割を獲得して働いているらしい。

## 参考文献

1. van Genderen C, Okamura RM, Farinas I, Quo RG, Parslow TG, Bruhn L, Grosschedl R (1994) Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in LEF-1-deficient mice. *Genes Dev* 8, 2691-2703.
2. Järvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, Taketo MM, Jernvall J, Thesleff I (2006) Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 18627-18632.
3. Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, Andl T, Yang SH, Lu MM, Piccolo S, Schmidt-Ullrich R, Taketo MM, Morrissey EE, Atit R, Dlugosz AA, Millar SE (2008) Wnt/ $\beta$ -catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol* 313, 210-224.

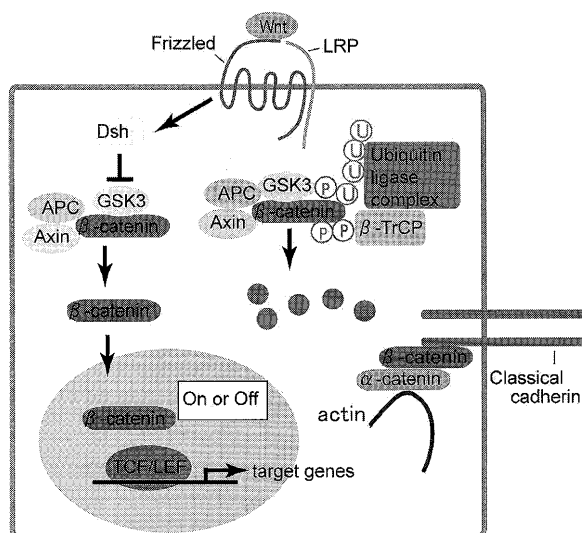


図 Wnt/ $\beta$ -catenin経路と細胞間接着における $\beta$ -cateninの役割。Wntシグナル非存在下では細胞質中の $\beta$ -cateninはGSK3によりリン酸化され、ユビキチンが結合してプロテアソームにより分解されるが、Frizzled受容体にWntが結合するとGSK3 (glycogen synthase kinase 3  $\alpha$ ) の働きは阻害されるので $\beta$ -cateninは分解を免れ、核へ移行してTCF/LEFファミリーの転写因子と結合して、標的遺伝子の発現を活性化 (場合によっては不活性化) する。 $\beta$ -cateninはWnt/ $\beta$ -catenin経路の因子として働くだけでなく、細胞接着分子cadherinと結合して細胞間接着にも関与する。