

[最近のトピックス]

ストア作動性Ca²⁺流入によるエナメル質関連遺伝子の発現調節村田 佳織¹⁾, 高橋 亜友美¹⁾, 齊藤 正人¹⁾, 谷村 明彦²⁾

1) 北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野

2) 北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

エナメル質を形成するエナメルマトリックスタンパクにはアメロジェニン (AMELX), アメロブラスチン (AMBN), エナメルリン (ENAM) があり, これらをコードする遺伝子の変異によってエナメル質形成不全が起こることが知られている。エナメル質の形成には, これらのタンパク質の厳密な時間的・空間的発現調節が必要と考えられている。遺伝子変異解析でORAI 1やSTIM 1といった, 細胞内へのCa²⁺流入機構に関与するタンパク質をコードする遺伝子の変異によって, エナメル質形成不全症が発症すると報告されたことから, 細胞内Ca²⁺シグナルによるエナメル質形成の調節機構が注目されている¹⁾。

ORAI 1とSTIM 1は, 非興奮性細胞の主要なCa²⁺流入機構であるストア作動性カルシウム流入 (SOCE) の調節分子である。SOCEはIP₃受容体やリアノジン受容体を介したCa²⁺ストア (小胞体) からのCa²⁺放出によって活性化されるCa²⁺流入機構である。Ca²⁺放出による小胞体Ca²⁺の枯渇によってSTIM 1が細胞膜近傍に凝集し, Ca²⁺チャネルであるORAI 1を活性化する。SOCEを介する細胞内Ca²⁺シグナルは, 遺伝子発現, 細胞分裂, 細胞死といった様々な細胞活動の中でセカンドメッセンジャーとして働くことが知られている。

近年, エナメル質形成や歯の発生における細胞内Ca²⁺シグナルの役割に関する新しい知見が得られている。Nurbaevaらはマウス由来エナメル芽細胞様細胞であるLS 8細胞株を用いた実験で, SOCEがエナメルタンパクの遺伝子発現を調節することを初めて示した。LS 8細胞はSwiss-Webster系マウスから分離された分泌期エナメル芽細胞様細胞で, AMELX, AMBN, ENAM, マトリックスメタロプロテアーゼ20 (MMP20) といったエナメルタンパクを分泌する細胞である。この細胞を筋小胞体/小胞体カルシウムATPアーゼ (SERCA) の阻害剤であるthapsigargin (ThG) で処理すると, AMELX, AMBN, ENAMのmRNA発現上昇に加えて, これらのエナメルタンパクのプロセッシングに関与するMMP20のmRNA発現も上昇することが明らかになった。このThGによる遺伝子発現は, SOCE阻害剤である2-APBによって抑制されたことから, エナメルタンパクの発現は

SOCEを介したCa²⁺流入によって制御されることが示唆された。同様にマウスエナメル器 (EO) 細胞でもThGの処理によりエナメルタンパクのmRNA発現増加が観察された。ラットEO細胞を使った実験ではAMBNのタンパク発現増加がウエスタンブロットティングでも確認されている。さらに転写因子であるCCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBPa) はSOCE依存的なmRNA発現増加傾向を示した。エナメルタンパク質の遺伝子発現がこのC/EBPaの活性化を介するかどうか今後の検討が必要である。この論文によって, SOCEがエナメルタンパクの遺伝子発現を調節することが初めて明らかにされた²⁾。この実験ではSOCEの活性化にThGによる細胞内Ca²⁺ストアの枯渇という手法が用いられている。しかし, 実際の細胞や組織でこのような状態になることは考え難いため, 今後は受容体等を介する, より生理的な刺激と同様の結果がおこるか調べる必要がある。

エナメル形成には, エナメル芽細胞のマイグレーションによる細胞の正しい整列や, 上皮間葉相互作用の情報伝達などが必要だと考えられる。我々は, SOCEの阻害剤であるLaCl₃の添加により細胞の運動性が低下するという結果を得ている。細胞増殖, 細胞分化, マイグレーションにおけるCa²⁺シグナルの重要性は以前から指摘されてきた。しかし, Fura-2などを使った方法では長時間のCa²⁺イメージングを行うことは困難であった。近年, Yellow Cameleon, G-GECO, G-CaMPなどの遺伝子でコードされるCa²⁺センサー (genetically encoded calcium indicators: GECI) によって長時間のイメージング観察が可能となりつつある。今後, これらのGECIを使ったCa²⁺イメージングと細胞動態や遺伝子発現の同時解析によって, 細胞内Ca²⁺シグナルによるエナメル質形成の調節機構に関する研究の進展が期待される。

参考文献

- 1) Feske S. Immunodeficiency due to defects in store-operated calcium entry. *Ann N Y Acad Sci* 1238: 74-90, 2011
- 2) Nurbaeva MK, Eckstein M, Snead ML, Feske S & Lacruz RS. Store-operated Ca²⁺ entry modulates the expression of enamel genes. *J Dent Res* 94: 1471-1477, 2015