総

説

歯のアルカリホスファターゼ

佐々木 哲 五 関 正 江

東京医科歯科大学歯学部生化学教室

Alkaline Phosphatase in Dental Tissues

Satoshi Sasaki and Masae Goseki

Department of Biochemistry, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

I. はじめに

歯や骨の石灰化に関する最初の体系的な学説としては、1923年 Robison^{1,2)}によるもので、歯、骨の形成期に著しい活性の上昇がみられるアルカリホスファターゼ（以下 ALP と略す）が局所で有機リン酸エステルを加水分解し、無機リン酸イオンの濃度を上昇させて石灰化を促進するというものであった。このように ALP の生理的機能については、最も古くから注目され、その後、Fleisch³⁾の結晶形成を阻害するピロリン酸を分解して石灰化を促進するという説なども唱えられた。しかし、その至適 pH が非生理的な8~10にある点、さらに、石灰化とは無関係の軟組織（腎臓、小腸、胎盤など）でも高い ALP 活性が認められることが十分には説明できず、ALP の生理的役割は不明のままであり、また何が生理的基質かについても明らかではなかった。

一方、ALP は機能不明のままに硬組織形成細胞のマーカーの一つにされ、たとえば、骨芽細胞のクローニングに際しては、この活性の高い細胞を選ぶという方法がとられている。また、この酵素は比較的安定であるので、試薬としても広く利用され、DNA, RNA, タンパク質の脱リン酸化に使われたり、抗体に結合させて酵素抗体法

(ELISA) にまで使われている。臨床検査では、血清の ALP 活性は、骨、肝疾患、癌などの診断に有用である。

このように、ALP の研究は、しばらくはその本態や機能とは無関係の面で進歩してきたのであるが、近年になって、高次構造および膜結合様式の解明、さらに遺伝子レベルでの研究が進み、歯や骨に異常が起こる低アルカリホスファターゼ症における ALP の構造遺伝子の異常が確認され、ALP の本態の解明が期待できるようになってきた。

II. ALP の一般的性質

ALP はリン酸エステルを基質として、無機リン酸とアルコールに加水分解する反応を触媒する酵素であるが、基質特異性の非常に低い酵素で、ほとんどすべての低分子リン酸モノエステル化合物のほか、ピロリン酸結合も加水分解する。アルカリ性 (pH 8~10) に至適 pH をもつ亜鉛含有酵素で、 Mg^{2+} により活性化される。ALP アイソザイムとして、ヒトでは腎臓、肝臓、骨などに存在する、臓器非特異型（または腎・肝・骨型）と、小腸型、胎盤型の3型に分類されることが確定している。また、大腸菌からヒトにいたるまで、基本的には ALP は共通の構造と性質をもってお

り、同一の祖先から進化した酵素である可能性が示唆されている。

リン酸モノエステルを分解するホスファターゼには ALP の他に、酸性領域 (pH 5 付近) に至適 pH をもつ酸性ホスファターゼがある⁴⁾。しかし臓器、細胞内局在などが異なり、タンパク質の一次構造は ALP とは全く違うので、この酵素は ALP とは本態の異なる分子と考えられている。

Ⅲ. ALP の構造と膜結合様式

大腸菌の ALP⁵⁾ の分子構造はアミノ酸配列と X 線解析のデータから明らかになった。分子は相同 2 量体 (全分子量は約 90 Kd) で、基質結合部位は三つの金属結合部位により構成される小さなポケット状のもので、活性中心に存在する Ser 残基にリン酸が結合、解離する。二つの金属結合部位には Zn^{2+} が存在し、第 3 の部位に Mg^{2+} があるとされている。そしてこのポケットは小さくて、ちょうど無機リン酸が入れる程度の大きさである。したがって、基質のリン酸以外の部分は分子の外に飛び出す形になるものと推定される。このために、基質特異性が低く、DNA の末端リン酸やリンタンパク質のリン酸基にも作用できるわけである。ヒトを含めた高等動物の ALP も基本的には同様な構造のもので、ふつう 2 量体として存在しており、分子量約 150 Kd である。

動物細胞では、ALP は主として細胞膜の外側に局在しており、最近、膜との結合状態の詳細が明らかになった。すなわち、ALP は単に細胞膜に埋め込まれたり、外側に付着して存在するのではなく、ホスファチジルイノシトール (PI と略す) を介した、いわゆる PI アンカリングタンパクとして、膜に結合している^{6,7)}。

PI アンカー構造とは、図 1 に示すようなものである。(1) まず、ALP タンパクの C 末端のアスパラギン酸に、エタノールアミンが酸アミド結合でついており、(2) 次に、このエタノールアミンにホスフォジエステル結合を介してマンノースが付き、(3) マンノースのさきいくつかの糖鎖

(グリカン鎖) があり、この末端はグルコサミンであって、(4) このグルコサミンが、膜に存在する PI のイノシトールにグルコシド結合している。PI の 1, 2-ジアシルグリセロール部分は細胞膜脂質二重層の外層に組み込まれている。このような複雑な鎖状の構造を介して、ALP は細胞膜からあたかも風をあげたような形で飛び出しているのである。そして、PI 特異性ホスホリパーゼ C (PIPLC) と呼ばれる酵素は、PI のイノシトール部分との間で加水分解することによって、細胞膜に局在する ALP を可溶化させることがみだされている^{8,9)}。

一般に高等動物の ALP の生合成は、mRNA の遺伝情報をもとに小胞体に付着したリボゾーム上でモノマーの糖のない前駆体として作られ、シグナルペプチダーゼにより、シグナルペプチドが切り取られ、その後、糖鎖が付加され、2 量体などの高次構造が形成され、 Zn^{2+} が結合して酵素活性をもつようになり、さらに膜への結合が行われていると考えられている。そして、ALP タンパク部分の合成後、あらかじめ合成されてあった PI を含む糖鎖構造が結合し、ゴルジ体を経て細胞表面へ移される (図 1)。

PI アンカリングタンパクとしては、ALP の他に現在までに、30 種を超えるものが報告されている。このような、風をあげたような膜結合状態の生理的な意義については、(1) 膜での易動性、離脱性、(2) 細胞表面への輸送、などが想定されている。興味ある事実として、小腸のアミノペプチダーゼが、膜にアンカーペプチド結合し、終末消化酵素として、アミノ酸に分解し、小腸内の微生物に利用されないように、ただちに上皮細胞内へ取り込ませており¹⁰⁾、ALP でも、リン酸化合物を加水分解することにより、生じた無機リン酸を局所の細胞が速やかに吸収できるシステムに関与しているのかもしれない。

最も原始的な大腸菌の ALP については、培地の無機リン酸の濃度が一定以下になると、遺伝子レベルの調節により ALP の合成が誘導されることが明らかになっている。ALP は細胞壁と膜の間

図1 PI アンカーを介した ALP の高次構造

のペリプラズムに存在し、リン酸エステル化合物を加水分解することにより、無機リン酸特異的能動輸送系 (phosphate specific transport) の働きを補助して、菌体内への無機リン酸の取り込みに機能しているものと考えられている¹¹⁾。

IV. ALP の遺伝子とそのプロモーター

ALP の遺伝子の研究は、最初、大腸菌において進められ⁵⁾、ヒトでは、胎盤の ALP の cDNA の塩基配列の報告¹²⁾を始めとして、臓器非特異型の ALP の cDNA¹³⁾、小腸の ALP の cDNA¹⁴⁾ が次々と報告されている。そして1988年には、ヒトの臓器非特異型¹⁵⁾、小腸¹⁶⁾、胎盤¹⁷⁾の ALP の全遺伝子配列が続いて発表され、ALP 研究の飛躍的発展をみることとなった。ヒトなどの真核

生物では、DNA 領域には実際に mRNA に転写される部分 (エクソン) と、mRNA が作られる際、切除される部分 (イントロン) が交互に並んでいるが、大腸菌のような原核生物では、エクソンのみでイントロンは存在していない。

ヒト臓器非特異型の ALP 遺伝子は、染色体1にあつて、小腸型と胎盤型 ALP 遺伝子は、染色体2に接近して存在している。臓器非特異型の ALP の遺伝子は、図2に示すように50 kb で、小腸型、胎盤型より5倍以上長く、12個のエクソンからなっている。臓器非特異型の遺伝子の第1イントロンは、実に25 kb 以上にもおよぶ長さであるが、小腸、胎盤型にはこのように長いイントロンは存在せず、11個のエクソンからなる。小腸型と胎盤型は非常にホモロジーが高く、胎盤型

図2 ALP 遺伝子

ALP 遺伝子は小腸型 ALP 遺伝子が複製されて進化したものと考えられる。

プロモーター領域については、臓器非特異型では、転写調節因子の一つである Sp 1 結合可能な配列の GC Box が 4 個も存在している。さらに正確な転写開始部位の決定に関与している TATA Box も共存していることは、非常に興味深い。どの細胞の生存にも必要な基本的なタンパク質の遺伝子、いわゆるハウスキーピング遺伝子には通常 Sp 1 結合可能な GC Box が複数個存在し、一方、組織特異的な独特のタンパク質の発現をつかさどる遺伝子には、TATA Box が存在することが知られている。このように 2 種類の転写調節部位が同時に存在することは、臓器非特異型 ALP が普遍性と特異性を兼ね備えているということが

できる。実際に臓器非特異型 ALP は、多くの細胞でわずかながらも発現しており、また同時に骨、歯、腎など特に ALP 活性の高い組織がある事実は、この 2 種類の調節機構の存在によるものと思われる。

一方、小腸型、胎盤型の ALP は臓器特異的であり、それらの遺伝子のプロモーター領域には TATA Box が存在する。さらに胎盤型では、臓器非特異型や小腸型にみられない、Alu-type element がある。Alu-type element というのは、ヒト核 DNA にのみみだされる構造で、人類の祖先出現と時期を同じくして、この遺伝子の出現と多様化が起こったことを意味するものと思われる。

DNA の遺伝情報は、図 2 のように RNA ポリ

表1 各種動物の ALP のアイソザイム

Biochemical Types					
Species	Tissue non-specific type			Placental type	Intestinal type
	Kidney	Liver	Bone	Placenta	Intestine
Human	+	+	+	—	—
Monkey	+	+	+	+	—
Bovine	+	+	+	+	—
Swine	+	+	+	+	—
Rat	+	+	+	+	—
Mouse	+	+	+	+	—
Rabbit**	—	—	—	—	—
Quail	—	—			—
Carp	—	—			—
Lampry	—	—			—

Immunological Cross-Reaction with polyclonal antibody.

* Antigen, ** Antibody

メラゼにより RNA に転写され、さらに 5' 末端にはキャップ構造、3' 末端にはポリ A 鎖が加わった mRNA 前駆体となる。この RNA のイントロンは切除され、エクソンのみが接着（スプライシング）されて、成熟した mRNA となり、細胞質に移行する。

このように遺伝子を異にする真のアイソザイムとしては、ヒトでは、臓器非特異型、小腸型、胎盤型の 3 種であるが、これらの ALP は酵素化学的、免疫学的性質もかなり明確に異なる。しかし、小腸型と胎盤型とは性質が類似しており、臓器非特異型の阻害剤である レバミゾール、L-ホモアルギニンでは阻害されず、L-フェニルアラニンで阻害され、いずれも臓器非特異型より熱に安定である。このように、量的な差はあるものの一般的に性質は同じである。また、抗原性も一部共通のところがあり、遺伝子の非常に高いホモロジーが両者の性質に反映されている。

V. ALP の分子進化

今までヒトについて述べてきた 3 種類のアイソザイムは、多くの哺乳類やその他の動物にはあて

はまらない。表 1 に、われわれが調べた各種動物の ALP のアイソザイムについての酵素化学的性質と免疫学的性質を示す¹⁸⁾。ヒトや高等類人猿（チンパンジー、オランウータンなど）では、3 種のアイソザイムが存在することが確定しているが、それ以外の哺乳類では、胎盤の ALP は臓器非特異型を示し、臓器非特異型と小腸型の 2 種類しか存在しない¹⁹⁾。哺乳類より以下の鳥類、爬虫類、魚類では、臓器非特異型は哺乳類のものと抗原性を異にし、性質も少し異なるもののはっきり小腸型と区別され、この 2 種類のアイソザイムの存在が確かめられた。しかし円口類²⁰⁾のような下等な動物では、肝、腎、小腸など、調べたかぎりの組織で同一の ALP であり、1 種類の ALP しか存在しない。

これらの結果から、ALP の進化について考察してみると、図 3 のような系統分枝が推定される。すなわち、はじめは 1 種の先祖（型）ALP が存在していたが、進化とともに、まず臓器非特異型になり、ついでこれから枝分かれして小腸型が出現し、そして最後に人類の祖先の段階で小腸型から分かれて胎盤型アイソザイムが出現してきた

図3 ALPの進化

ものと想像される。そしてこのような考えは、発生初期において、ラット小腸では、臓器非特異型が認められること²¹⁾、ヒト以外の多くの哺乳類では、胎盤のALPは臓器非特異型であること、ヒトの胎盤でも初期では臓器非特異型のALPであることなどからも裏づけられている。

VI. 低アルカリホスファターゼ症と生理的基質

先天的なALPの異常として、低アルカリホスファターゼ症(Hypophosphatasia, 低ALP症)とよばれる疾患がある²²⁾。血清、組織中のALP活性が低く、常染色体劣性遺伝疾患である。臨床症状はくる病、骨軟化症様骨障害、歯の石灰化不全などを特徴とし、ALP活性と硬組織形成の密接な関連を示唆するものである。臨床症状から、6型に分類されている²³⁾。

(1) Perinatal-type, (2) Infantile-type など、発症が早い型ほど臨床症状は重く、くる病の所見を認める。(3) Childhood-type は1～2歳で気づくもので、乳歯の早期脱落、身体発育不良、骨端部のX線透過の不整像を呈する。(4) Adult-type は、成人になってから症状を現すもので、骨折しやすい。(5) Odonto-type は軽症のもので、ふつう小児にみられ、歯牙の早期脱落などが認められ、骨障害などはない。以上5型の他に(6) Pseudo-type とよばれる病型があり、臨床症状は低ALP症に一致するが、血清ALPの活性は正常値を示すもので、人工基質に対する活性は保たれているが、生理作用が発現できない状態のものと思われる。

本症におけるALPの遺伝子異常については、1988年、Weissらによって、臓器非特異型ALPのcDNAの711番目のグアニンのアデニンへのpoint mutationにより、162番目のAlaがThrとなっている、重症低ALP症例が報告された²⁴⁾。この報告は、ALPの遺伝子の異常による酵素活性の欠陥と骨形成障害との因果関係を、初めて明確に示したもので非常に重大な発見である。彼らは、ALP活性は低い、免疫反応性のある異常ALPを検出しており、変異したアミノ酸は活性中心にはないが、金属結合部位や触媒反応に重要であると考えられるポケットに関係する部位にあった。このような異常なので、酵素活性は完全には消失しないで、低ALP症としての症状が現れたものと考えられる。

著者らもInfantile-typeとOdonto-typeの患者の血清を用いて、免疫実験を行った結果、Infantile-typeの低ALP症患者で、ALP活性は非常に低いが、免疫学的には正常と同レベルかあるいはそれ以上の反応性のあるALPタンパクを検出することができ、Weissらの報告と同様な不活性型の異常ALPが確認できた。さらに、Odonto-typeではALP活性だけでなく、免疫反応性も低い例をみている^{25, 26)}。Odonto-typeは、臨床症状が歯の早期脱落ということで、Infantile-typeと比べ、軽症で、骨障害は認められず、診断が難しいが、われわれが用いた免疫学的方法は診断補助に有効と考えられる。そして同じALP遺伝子障害においても、歯と骨で石灰化障害に相違がみられることは、歯と骨の石灰化の時期的相違によるものなのか、あるいは、ALP分子のわずかな構造の違いに基づくものなのか現在のところ明らかではないが、歯と骨の石灰化機構の究明のためにも、今後の詳細な研究が期待される。さらにPseudo-typeでは、みかけのALP活性は正常なので、ALPの遺伝子障害であることがみのがされ、原因不明と片づけられるケースも多かったのではないかと想像される。ALP活性正常のPseudo-odonto-typeの報告もあり²⁷⁾、これらの症例は臨床診断がOdonto-type以上に難しいと

図4 ALP の生理的基質と推定される物質の化学構造

考えられるが、患者の発見とその原因究明が望まれる。以上述べてきたように、低 ALP 症の原因は多様であって、構造遺伝子のいろいろな部位での mutation によるものから、もっと高次の ALP 調節遺伝子の異常によるものまで、多くの場合を考える必要がある。

さて、特定の酵素の先天異常は、その酵素の生理的機能を知るうえで、有力なモデルと考えられる。ALP の生理的基質については昔から問題にされてきたが、低 ALP 症では、ホスフォエタノールアミン(phosphoryl-ethanolamine; PEA)、ホスフォコリン(phosphorylcholine; PC)、無機ピロリン酸(Pi)などの血中、尿中での増加が報告され、また最近では、ヒリドキサルリン酸(PLP)の増加が注目されている(図4)。

まず、PEA の血中および尿中増加は古くから低 ALP 症の特徴の一つにあげられてきた。正常でも PEA は血中および尿中に少量ながらみだされるが、これは主として肝臓で作られるもので、低 ALP 症患者の組織では PEA を分解できない²⁸⁾。歯や骨で実際に PEA が ALP の基質となっているかどうかは不明であるが、PEA の分解によって生ずる無機リン酸が石灰化に利用されているとすれば、Robison のアルカリホスファターゼ説^{1,2)}も再考に値するものと思われる。

次に Pi については、石灰化を阻害する Pi を ALP が分解することにより、骨の石灰化を促

進するという説⁵⁾はすでに述べたが、生体内では Pi は ATP から生成され、Pi は ALP によりさらに無機リン酸に分解されると考えられており²³⁾、ALP の石灰化における役割も再び注目される。

PLP はビタミン B₆ の補酵素であるが、肝で PLP となり、血漿中を運ばれる。PLP はそのままでは細胞に取り込まれないので、ALP により一度脱リン酸されて遊離のヒリドキサルになってから細胞内に入り再びリン酸化されて、主にアミノ酸代謝に関連した酵素反応の補酵素として働くと考えられている²³⁾。低 ALP 症では、血漿中の PLP は正常の50~900倍の高値を示すが、細胞中では顕著な増加は認められていない²³⁾。このように PLP の場合は、ALP が細胞外の脱リン酸化において生理的に重要な役割を果たしていることを示唆しており、ALP はリン酸エステル化合物を加水分解することにより、さまざまな生理機能に関与している可能性が考えられる。

Ⅶ. 歯の ALP の型とその局在性

ヒトの骨の ALP は酵素化学的、免疫学的性質、さらに遺伝子レベルで臓器非特異型であることが確実である。歯の ALP についても、動物に関しては、エナメル器、歯髄などでは、酵素化学的に骨と同じ性質を示し、臓器非特異型に分類されている^{29~31)}。しかしこれまでヒトの歯あるいは歯胚組織の ALP についての報告は少なく、歯根膜の ALP が臓器非特異型であることが報告されているのみであった³²⁾。著者らはヒト歯髄の ALP について、酵素化学的性質(表2)、免疫学的性質(図5)から、臓器非特異型に属することを確かめた³³⁾。また遺伝子レベルの研究でも、ヒトやウシの歯髄の ALP の mRNA は、Northern blot で、ヒト臓器非特異型の ALP 遺伝子とハイブリダイズした³⁴⁾。以上のことからヒトの歯髄の ALP は臓器非特異型であることが確かめられた。

ALP の局在をみてみると、象牙質では、象牙芽細胞よりも、それに接する Sub-odontoblastic

表2 ヒトの ALP

Tissue	Concentration or time required to reduce ALP activity to 50% of original activity				
	Lev	L-HA	L-Phe	Heatstability	
	(mM)	(mM)	(mM)	56°C (min)	60°C (min)
Dental pulp	0.03	2.08	19.9	2.56	1.50
Bone	0.03	1.17	18	2.65	0.72
Kidney	0.03	1.18	19.1	5.49	1.51
Liver	0.03	1.88	>20	3.56	1.85
HBC	0.03	1.00	>20	7.50	1.26
Intestine	>1	>10	1.9	21.4	7.22
Placenta	0.93	>10	2.3	>30	>30

Lev : levamisole, L-HA : L-homoarginine, L-Phe : L-phenylalanine

図5 ヒト骨芽細胞様細胞の ALP に対するモノクローナル抗体 (10~10,000倍希釈) を用いて、Dot blot 反応で調べたヒト各種組織の ALP の免疫反応性

HBC : ヒト骨芽細胞様細胞, KD : 腎臓, LV : 肝臓, BN : 骨, DP : 歯髄, IN : 小腸, PL : 胎盤

cell のほうが活性が高い。エナメル質形成の場合は、石灰化初期にも基質小胞は存在せず、エナメル芽細胞よりもそれに接する中間層の細胞に高い活性がある。このように歯の形成時の ALP の局在は、石灰化が進行している部位より、やや離れて高い活性が存在している。

一方、骨では、基質小胞に高い活性があるが、骨芽細胞についてみると膜に ALP 活性が高く、活性の強さは必ずしも様様ではない。骨基質の石

灰化しつつある側の膜よりも反対側に強い活性が認められる。さらに、骨芽細胞と接する紡錘型の細胞にも活性が認められる。

これらの ALP は、微小血管と基質との間に位置する細胞に高い活性があり、直接石灰化に関与するだけでなく、血管から石灰化しつつある基質部分への物質輸送に関与していることが推測される。

Ⅷ. 歯の形成における ALP の役割についての考察

遺伝子のホモロジーから、大腸菌からヒトまで、ALP の遺伝子が同一ファミリーであることは、基本的に共通の構造と機能をもつ可能性が示されたと考えられる。

歯の ALP の機能についてこれまでの記述をまとめて考察してみよう。

1) まず第一に酵素化学的、免疫学的性質の比較から、硬組織である歯の ALP は骨の ALP のみならず、肝や腎といった軟組織のものと同じ性質を示し、遺伝子からも臓器非特異型として分類されており、軟組織のものと全く別の生理的機能をもつ可能性は考えにくい。

2) 遺伝子構造からみると、特にプロモーター領域について、臓器非特異型の ALP の遺伝子

は、臓器非特異的発現に関与する塩基配列と臓器特異的発現に関与する塩基配列の両方を含んでおり、ALPの機能は一般的に重要な、かつ特異的にも必要なものと想像される。

3) 大腸菌のALPの生理機能については、培地の無機リン酸の濃度の低下により誘導され、ペリプラズムでリン酸エステル化合物を加水分解することにより無機リン酸特異的能動輸送系(phosphate specific transport)の働きを補助して、菌体内への無機リン酸の取り込みに機能しているものと考えられているが¹¹⁾、この点は動物のALPの機能を考えるうえで示唆に富むものである。

4) 基質結合部位がちょうど無機リン酸が入れるくらい大きさのポケット状のものであることや、膜での結合状態が尻を糸であげたような形であることは、リン酸エステルの加水分解だけでなく、小腸の終末消化酵素のように速やかな局所の細胞への化合物の供給に役立っている可能性がある。

5) 生理的基質については、低ALP症の研究から、歯でもPEA, PPi, PLPが生理的基質である可能性があり、これらの代謝への関与が示唆されている。また、臓器によってALPの関与する生理機能が異なる可能性も考えられる。

6) この酵素の局在性からは、軟組織のALPは、小腸では粘膜上皮細胞微絨毛、胎盤ではトロホプラスト合胞体の細胞膜、腎臓では近位尿細管上皮の刷子縁など、いずれも活発に物質輸送が行われている部位に存在する。歯の形成期や歯髄においても、微小血管と基質の間に本酵素の高い活性が認められる。このようなALPの局在性から、歯の形成においては、ALPは石灰化しつつある局所への細胞層を介した無機リン酸の供給あるいは輸送に役立っている可能性が考えられる。

以上の見解から、おそらくALPは、歯を含めて硬組織でも軟組織でも、すべてのアイソザイムでリン酸エステルを加水分解することにより各臓器における、さまざまな生理機能に関与しているというところが妥当であろう。

IX. おわりに

歯のALPの生理的役割という観点から、最近のトピックスを中心にまとめてみた。ヒトの歯のALPは、骨と同じ臓器非特異型で、タンパク合成後、付加される糖鎖の違いなどによって、他の臓器のものとわずかの相違はあっても、同じ遺伝子から合成されることが示された。今後は、遺伝子発現調節の問題など多くの課題が残っており、特に、低ALP症での歯と骨のALPの障害の相違は興味深く、低ALP症の解析が重要な解明の糸口になるとも考えられる。ALPは、リン酸エステルの加水分解を通じて、石灰化だけでなく、さまざまな生理作用に関与している可能性があり、ALPの今後の研究の広範な発展が期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本総説の作成に協力して下さった当教室の大井田新一郎助手に深謝いたします。

文 献

- 1) Robison, R.: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem. J.* 17 : 286-293, 1923.
- 2) Robison, R.: The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem. J.* 20 : 338-391, 1926.
- 3) Fleisch, H. and Neuman, W. F.: Mechanism of calcification. Role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *Am. J. Physiol.* 200 : 1296-1300, 1961.
- 4) Vihko, P., Virkkunen, P., Henttu, P., Roiko, K., Solin, T. and Huhtala, M.-L.: Molecular cloning and sequence analysis of cDNA encoding human prostatic acid phosphatase. *FEBS Lett.* 236 : 275-281, 1988.
- 5) Sowadski, J. M., Handschumacher, M. D., Murthy, H. M. K., Foster, B. A. and Wyckoff, H. W.: Refined structure of alkaline phosphatase from *Escherichia coli* at 2.8 Å resolution. *J. Mol. Biol.* 186 : 417-433, 1985.
- 6) Komoda, T.: Topics of recent progress for alkaline phosphatase isozymes. *Kitasato Arch. of Exp. Med.* 61 : 21-28, 1988.
- 7) 池沢宏郎: PI アンカリングタンパクと情報伝達. *細胞* 21 : 16-20, 1989.

- 8) Ikezawa, H., Yamanegi, M., Taguchi, R., Miyashita, T. and Ohyabu, T. : Studies on phosphatidylinositol phosphodiesterase (phospholipase C type) of *Bacillus Cereus*. *Biochim. Biophys. Acta* 450 : 154-164, 1976.
- 9) Low, M. G. and Silvermit, D. B. : Role of phosphatidylinositol in attachment of alkaline phosphatase to membranes. *Biochemistry* 19 : 3913-3918, 1980.
- 10) Kenny, A. J. and Maroux, S. : Topology of microvillar membrane hydrolases of kidney and intestine. *Physiol. Rev.* 62 : 91-128, 1982.
- 11) 中田篤男 : 遺伝子の発現と制御 I, リン酸レギュロンの制御とその機能. (由良 隆, 飯野徹雄, 石浜 明, 深沢俊夫編集), 日本分子生物学会編, 東京, 丸善(株), 72-94.
- 12) Kam, W., Clasper, E., Kim, Y. S., Kan, Y. W. and Rutter, W. J. : Cloning sequencing, and chromosomal localization of human term placental alkaline phosphatase cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 : 8715-8719, 1985.
- 13) Weiss, M. J., Henthorn, P. S., Lafferty, M. A., Slaughter, C., Raducha, M. and Harris, H. : Isolation and characterization of a cDNA encoding a human liver/bone/kidney type alkaline phosphatase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 : 7182-7186, 1986.
- 14) Henthorn, P. S., Raducha, M., Edwards, Y. H., Weiss, M. J., Slaughter, C., Lafferty, M. A. and Harris, H. : Nucleotide and amino acid sequences of human intestinal alkaline phosphatase. Close homology to placental alkaline phosphatase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 : 1234-1238, 1987.
- 15) Weiss, M. J., Ray, K., Henthorn, P. S., Lamb, B., Kadesch, T. and Harris, H. : Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J. Biol. Chem.* 263 : 12002-12010, 1988.
- 16) Henthorn, P. S., Raducha, M., Kadesch, T., Weiss, M. J. and Harris, H. : Sequence and characterization of the human intestinal alkaline phosphatase gene. *J. Biol. Chem.* 263 : 12011-12016, 1988.
- 17) Knoll, B. J., Rothblum, N. and Longley, M. : Nucleotide sequence of the human placental alkaline phosphatase gene. *J. Biol. Chem.* 263 : 12020-12027, 1988.
- 18) 曾根(五関)正江, 大井田新一郎, 佐々木 哲 : 哺乳類の腎臓タイプのアルカリホスファターゼの免疫学的性質の比較. 骨代謝 2 : 114-119, 1984.
- 19) Goldstein, D. J. and Harris, H. : Human placental alkaline phosphatase differs from that of other species. *Nature* 280 : 602-605, 1979.
- 20) 大井田新一郎, 五関正江, 佐々木 哲 : 未発表.
- 21) Komoda, T., Koyama, I., Nagata, A., Sakagishi, Y., DeSchryver-Kecsckemeti, K. and Alpers, D. H. : Ontogenic and phylogenetic studies of intestinal, hepatic, and placental alkaline phosphatases. *Gastroenterology* 91 : 277-286, 1986.
- 22) Rathbun, J. C. : Hypophosphatasia, a new developmental anomaly. *Amer. J. Dis. Child* 75 : 822, 1948.
- 23) Whyte, M. P. : Alkaline phosphatase, physiological role explored in hypophosphatasia. *Bone and Mineral Research*/6 (ed, by William A. Peck), Elsevier Science Publishers BV, 1989, pp. 175-218.
- 24) Weiss, M. J., Cole, D. E. C., Ray, K., Whyte, M. P., Lafferty, M. A., Mulivor, R. A. and Harris, H. : A missense mutation in the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene causing a lethal form of hypophosphatasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 : 7666-7669, 1988.
- 25) 五関正江, 大井田新一郎, 佐々木 哲, 渡辺 淳 : 低アルカリホスファターゼ症患者の血中アルカリホスファターゼの免疫学的診断法について. 骨代謝学会抄録集 7 : 241, 1989.
- 26) Goseki, M., Oida, S., Takagi, Y., Okuyama, T., Watanabe, J. and Sasaki, S. : Immunological study on hypophosphatasia. *Clin. Chim. Acta* 投稿中.
- 27) Heaton, B. W. and McClendon, J. L. : Childhood pseudohypophosphatasia clinical and laboratory study of two cases. *Texas Dental Journal* : 4-8, 1986.
- 28) Rasmussen, H. and Batter, F. C. : Hypophosphatasia. In "The metabolic basis of inherited disease" 4th ed., McGraw-Hill, 1978, New York, 1340.
- 29) Oida, S., Goseki, M. and Sasaki, S. : Purification and subunit structure of alkaline phosphatase from bovine enamel organ. *Arch. Oral Biol.* 30 : 193-196, 1985.
- 30) Harada, M., Hiraoka, B. Y., Fukasawa, K. and Fukasawa, K. M. : Purification and properties of bovine dental pulp alkaline phosphatase. *Arch. Oral Biol.* 27 : 69-74, 1982.
- 31) Tojyo, Y. : A comparison of the alkaline phosphatases of rat dental pulp, bone, kidney, liver and intestine. *Arch. Oral Biol.* 28 : 103-107, 1983.
- 32) 川瀬俊夫, 青木章子, 岸 秀晃, 斎藤 滋 : ヒ

- ト歯根膜線維芽細胞の生化学的研究. 歯基礎誌
28 (補冊) : 106, 1986.
- 33) 五関正江 : ヒト歯髓のアルカリホスファターゼ
の酵素化学的, 免疫学的性質. 歯基礎誌 30 :
761-771, 1988.
- 34) Goseki, M., Oida, S., Nifuji, A. and Sasaki, S. :
Properties of alkaline phosphatase of the hu-
man dental pulp. J. Dent. Res. 1990 in press.