

外胚葉異形成症の原因遺伝子群： 歯の発生におけるその役割と最近のトピック

田畑 純

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 歯科機能形態学分野

The causal genes of ectodermal dysplasia and the role in tooth development

Makoto J. Tabata

Department of Anatomy for Oral Sciences, Division of Neurology, Course of Advanced
Therapeutics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8544, Japan

Abstract:

Ectodermal dysplasia syndromes are human inheritance syndrome showing the affect of hairs, teeth, and glands, being classified to three types for the heredity pattern and the different gene loci, such as ectodermal dysplasia, anhidrotic (EDA/XL-HED), and hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED). The recent cloning of the causal genes for the EDA and HED has let to know that the syndrome is caused by the abnormality or the disfunction of the ligand gene (*Eda/Ta*), receptor gene (*Edar/dl*), and adopter gene (*Edaradd*). Furthermore, Ectodysplasin A, the main product of *Eda/Ta*, is the new member of tumor necrosis factor family showing high specificity of binding to the receptor. The role of EDA and the receptor was considered to be involved in normal tooth development, i.e. (1) regulation of the tooth germ size during cap-early bell stage, and (2) determination of the location of tooth development as same as the case of the development of hair and fish scale.

Keywords: EDA/Tabby, HED/downless, ectodysplasin, edaradd, tooth development

I. はじめに

ヒトの外胚葉異形成症 (Ectodermal dysplasia) には多くの種類と症状があるが, Christ が先天性の外胚葉形成不全に基づくものと考え, kongenitale ektodermale Defekte として報告して以来 (1913), 表皮またはその付属器 (毛髪, 皮脂腺, 粘膜, 爪, 歯) に, 先天的な

発育不全, もしくは部分的欠損が見られる疾患を言う。遺伝様式や形質から便宜的に無汗性, 減汗性, 有汗性の3つに大別されてきたが (表1), いずれも, 歯に欠損や形態異常が生じるため, 歯科領域でもその病因解明が待たれていた疾患である。近年, これらの原因遺伝子が相次いで判明し, 違う遺伝子の障害でありな

表1. 外胚葉異形成症のヒト疾患と疾患モデルマウス

ヒト疾患	疾患名		無汗性外胚葉異形成症 (EDA)		減汗性外胚葉異形成 (HED)		有汗性外胚葉異形成症	
	遺伝様式		伴性 (XL-HED)		常染色体性優性 (AD-HED)	常染色体性劣性 (AR-HED)		常染色体性
	原因遺伝子	遺伝子座	Xq12.2-q13.1 ⁷⁾		2q11-q13 ^{1, 23)}		1q42.2-q43 ¹⁴⁾	13q12 ⁴⁴⁾
		遺伝子名	<i>EDA (Ta)</i> ¹⁵⁾		<i>EDAR (DL)</i>		<i>EDARADD</i>	<i>GJB6/CX30</i>
MIM No		*305100 ⁴⁴⁾		*604095 ⁴⁴⁾		*606603 ⁴⁴⁾	*604418 ⁴⁴⁾	
	歯の異常		数歯から全歯における欠如や矮小歯化 ^{33, 37)}				数歯の欠損や円錐歯化	
疾患モデルマウス	系統名		Tabby ⁷⁾		Sleek	downless	crinkled	Naked
	遺伝様式		伴性		常染色体性優性	常染色体性劣性		常染色体性
	原因遺伝子	遺伝子座	X染色体 37.0cM 付近 ^{10, 11)}		不明		13番染色体 6.0cM 付近	不明
		遺伝子名	<i>Ta (Eda)</i> ^{8, 37)}		<i>dl (edar)</i> ³⁹⁾		<i>cr (edaradd)</i> ¹⁴⁾	不明
翻訳産物 (ヒト)	名称	Ectodysplasin A-1 ²⁾ (他に Ectodysplasin A-2, B, C, D, E, F, O)		Ectodysplasin A receptor (Edar) ³⁹⁾		Edaradd ¹⁴⁾	ケラチン (?)	
	構造	391aa, 膜1回貫通型 ²⁾		447aa, DDあり, 膜1回貫通型 ³⁹⁾		208aa, DDあり ¹⁴⁾		
	種類	TNF リガンド		TNF レセプター		DD アダプター		

がら同様の病状を示す理由が明らかになり、外胚葉異形成症の整理ができるようになってきた。本稿では、こうした研究の流れと最近のトピックなどについて紹介し、歯の発生における原因遺伝子群の本来の働きを考察したい。

II. 無汗性外胚葉異形成症 (EDA) と Tabby マウス

ヒトの無汗性外胚葉異形成症 (Ectodermal dysplasia, anhidrotic; EDA) は、外胚葉異形成症の中では古典的かつ最も症例の多い疾患であり、わが国でも48例以上の報告がある⁴³⁾。後述の減汗性外胚葉異形成症 (HED) の国内症例報告は無いためか、わが国では単に外胚葉異形成症というところの EDA を指すことが多いようである。EDA は150以上の臨床症状が知られるが、主にまばらな頭髪、汗腺の欠失による発汗不能、および歯の欠如の3症状によって特徴づけられる^{34, 36)}。歯の欠如では、数歯より全歯まで程度に差があり、歯があっても形やサイズの異常を伴うことが多い³⁷⁾。別名 XL-HED (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia)

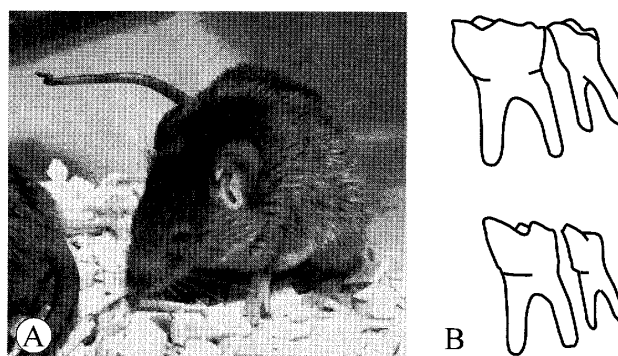


図1. Tabby マウスの表現型。

A. ♀個体。眼がいつも少し閉じ加減で、体毛は黒に近い茶色で、光の加減で虎縞模様の濃淡が現れる。尾にも特徴があり、体毛が無く、末端付近で屈曲することが多い。B. 下顎左側第1臼歯と第2臼歯の頬側観。上段は野生型マウスで下段が Tabby マウス。矮小化と咬頭数の減少が見られる。

としても知られている伴性遺伝の疾患であり、男性に症状が現れるが、女性の保因者（＝ヘテロ個体）でも汗腺の低形成部と正常部がモザイク状にあらわれる（注：Lyonizationによるキメラ現象）。原因遺伝子はXq12-q13.1にあり⁷⁾、1996年にEDAとしてクローニングされ、9人の患者で点突然変異のあることが認められた¹⁵⁾。また、EDA遺伝子の発現部位は、ケラチノサイト、毛嚢、汗腺などでEDA患者の症状発現部位と一致した¹⁵⁾。

疾患モデル動物はTabbyマウスといい、1952年に分離された自然発生系統のマウスである（図1）。①毛色がぶち模様になる（Tabbyとはぶち猫・メス猫の意）、②汗腺の減少もしくは欠失、③歯の矮小化または欠失、という3形質を主な表現型として持つ⁷⁾。遺伝子座はX染色体上にあり、伴性遺伝の研究対象としても研究された¹⁰⁻¹¹⁾。研究が進むに連れ、その形質と遺伝様式がEDAと一致することがわかり、EDAのモデル動物として見なされるようになった³⁾。1997年にはその原因遺伝子Taがついにクローニングされ、EDAの原因遺伝子EDAと相同であることが示され^{8, 37)}、ヒト疾患EDAとTabbyマウスは相同の形質異常であることが証明された。マウス歯胚においては胎生13.5日の外エナメル上皮部分で顕著に発現することや、膜貫通型の分子であるが遊離する可能性があることなども明らかにされた^{8, 37)}。

Edaは当初は遺伝子は2つのエクソンから成り、翻訳物は135アミノ酸の長さの細胞膜貫通領域を持つ分子として報告されたが¹⁵⁾、後に16のエクソンから成りオルタナティブ・スプライシングで8種の翻訳物が出るということが明らかになり、それぞれが器官や組織ごとに発現することも示された²⁾。主要な翻訳物であり、最も長い翻訳物はEctodysplasin Aと命名され²⁾、細胞内ドメインに(Gly-X-Y)の繰り返しであるコラーゲン様ヘリックスがあり²⁾、TNF (tumor necrosis factor, 腫瘍壊死因子) に似た分子であるが²⁴⁾、これまでに報告されていない分子であることがわかった。

III. 減汗性外胚葉異形成症(HED)と3系統のマウス

減汗性外胚葉異形成症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia; HED) は、臨床症状では前述のEDAとよく似ているが³³⁾、メンデル遺伝（＝常染色体性遺伝）をすることから区別される遺伝性疾患である。わが国での症例報告はない。優性遺伝と劣性遺伝があり、Autosomal dominant HED (AD-HED), Autosomal recessive HED (AR-HED) と疾患を呼びわけている。また、

原因遺伝子座は2q11-q13^{1, 25)}と1q42.2-q43にあり¹⁴⁾、前項のEDAとは明らかに違う遺伝子の変異による疾患でありながら、症状がEDAときわめて似る点が興味深くまた大きな謎でもあった。

HEDのモデル動物はいずれも自然発生的に得られた系統で、劣性遺伝をするdownlessマウス、crinkledマウス、優性遺伝をするSleekマウスの計3系統である^{5, 45)}。これらの形質はTabbyマウスと似ているが、いずれも遺伝様式が常染色体性であることからHEDのモデル動物とみなされていた³⁶⁾。このうち、downlessマウスの表現型の原因遺伝子dlが1999年にクローニングされ、dlの劣性変異個体がdownless、優性変異個体がSleekであることがわかった。あわせて、ヒトの相同遺伝子DL（注：ヒトの遺伝子名は大文字表記される）もクローニングされ、遺伝子座が2q11-q13に位置することが示された²⁵⁾。さらにAR-HED患者にもAD-HED患者にもDLの部分的欠損や異常が起こっていることが確認され、DLこそがHEDの原因遺伝子であることも立証された²⁵⁾。DL/dl翻訳物はTNFR (TNFレセプター) ファミリー分子であり、Ectodysplasin Aと特異的に結合することも示されて、Ectodysplasin Aレセプター（遺伝子名はEDAR/DL）と命名された³⁹⁾。

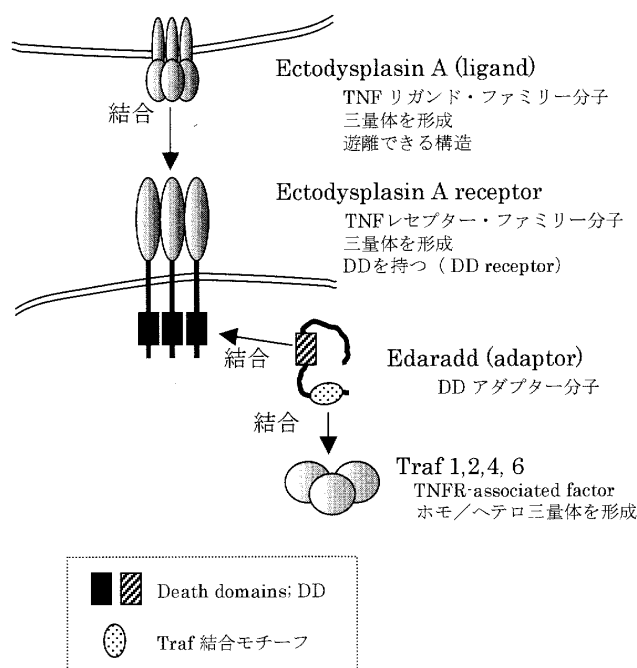


図2. Ectodysplasin A, Ectodysplasin A receptor, Edaradd の関係の模式図。

説明の中のDDはデスドメイン。

一方、crinkled マウスの表現型の原因遺伝子 *cr* も 2001年についてクローニングされ、ヒトの 1q42.2-q43 に位置する遺伝子と相同であることが示された¹⁴⁾。*cr* の翻訳物は TNFR に結合するアダプター分子 (TNFR の細胞内領域にある death domain とシグナル因子 Traf の二つに結合できる分子) であることがわかり、Edaradd (Ectodysplasin A receptor associated death domain) と命名された¹⁴⁾。こうして、ついに EDA と HED の原因遺伝子がすべて明らかになり、それぞれの翻訳物の素性と関連も明らかになった (図 2)。すなわち、*EDA/Ta* がリガンド、*EDAR/dl* がレセプター、*Edaradd/cr* がアダプターをコードしていたのであった。リガンド、レセプター、アダプターのいずれかの異常が、EDA と HED の発症原因であり、これらの違う遺伝子の変異が同じ臨床症状を示す理由であった。

VI. 有汗性外胚葉異形成症

有汗性外胚葉異形成症 (hidrotic ectodermal dysplasia) は、汗腺、唾液腺などはほぼ正常であり、無毛または貧毛、爪の形成不良を主徴とする。精神遅滞や、やもり指 (指の先端が棍棒状に腫脹する)、角化症などが見られる場合もある⁴⁵⁾。原因遺伝子は 13q12 に位置している *GJB6* (Gap junction β 6) であり、これにコードされるタンパクは Connexin 30 である。歯の異常は、数歯の欠如と円錐歯化などが認められるが、現在のところ Ectodysplasin A や同レセプター、同アダプターとの関係は報告されていない。またモデル動物は自然発生系統では該当が無く、ノックアウト動物作成の報告もないようである⁴⁵⁾。外胚葉異形成症のひとつとして分類されているが、その病態発生のメカニズムに無汗性や減汗性との関連は少ないようである。

V. TNF ファミリー分子としての特徴

TNF ファミリー分子は特定の腫瘍細胞に *in vitro* で細胞死を誘導するサイトカインとして発見された TNF の近縁分子群で、多様な生物活性を持ち、インターフェロン・ファミリー分子とスーパーファミリーを形成する。リガンドとレセプターそれぞれに多くの近縁分子が見つかり、TNF ファミリーのリガンド・レセプターとしては、TNF-TNFR, FasL-Fas (Fas ligand-Fas), LT-LTR (Lymphotoxin-Lymphotoxin receptor) などが知られている。また、破骨細胞の分化制御に関わる RANKL-RANK (Receptor activator for NF κ B ligand- Receptor activator for NF κ B) も TNF ファミリー分子と TNFR ファミリー分子である。構造的

な特徴は、リガンドもレセプターも三量体の膜タンパクであること、レセプターの細胞内ドメインには Death domain と呼ばれる構造があり、ここに Traf (TNF receptor-associated factor) という細胞内シグナル分子が付くことである。Traf は 1 から 6 まであり、さまざまな組合せでホモまたはヘテロ三量体を形成し、Death domain に結合するが、直接付く場合とアダプター分子を介して付く場合があり、Fas や TNFR には FADD や TRADD といったアダプター分子の付くことが知られている。

TNF ファミリーでは、複数のリガンドと複数のレセプターの間で結合できることが多く、リガンド・レセプター間の結合特異性は低いのが普通であるが、破骨細胞分化に関わる RANKL-RANK では特異性の高いことが知られている³⁸⁾。そして、Ectodysplasin A でも TACI, 4-1BB, TRAILR2, Fas など他の TNF レセプター・ファミリー分子とは結合しないこと、Ectodysplasin A レセプターも BAFF, 4-1BBL, TRAIL, FasL など他の TNF リガンド・ファミリー分子とは結合しないことが示され、リガンド・レセプター間の結合特異性の高いことが示された³⁹⁾。EDAR に付く Traf としては、1, 2, 4, 6 が報告されており、Edaradd を介して結合する¹⁴⁾ (図 3)。

ところで、EDA 遺伝子の翻訳物のうち、最長のを Ectodysplasin-A と呼ぶが、この分子には 2 型あり、EDA-A1 と EDA-A2 と命名されている²⁾。この 2 つは同じエクソンの組合せでできるため、全く同じアミノ酸配列を持つが、エクソン 8 の切れ方に違いがあって、EDA-A2 は A1 よりも 2 アミノ酸だけ短い²⁾。わずかに 2 アミノ酸しか違わないことにどのような意味があるのかは不明であったが、XEDAR (X-linked ectodysplasin-A2 receptor) が新たに見つかり、EDA-A1 は EDAR に、EDA-A2 は XEDAR に特異的に結合することが判明した⁴¹⁾。オルタナティブに作られた 2 つのリガンドがそれぞれ違うレセプターに結合することが明らかになったのは大きな発見である。また、TROY (別名 TAJ, TAJ- α , TRADE, TNFRSF19) という EDAR と 33.3%, XEDAR と 53.9% 相同のレセプターも発見されている¹⁶⁾。TROY のリガンドはまだ不明のため、現時点では orphan receptor であるが、この TROY の機能やリガンドの解明も今後の興味のひとつである。

なお、レセプター以降のシグナル伝達についても研究が精力的に進められており、TRAF の中でも TRAF6 が重要であろうこと²²⁾、その伝達経路にある IKK 複合体の中では IKK γ (別名 NEMO) が重要であろうこ

とが示されている^{6, 23)}。また, *Traf6* 遺伝子欠損マウスも HED 症状を示すこと^{21, 27)}, *IKK γ* 遺伝子欠損マウスも HED 症状を示すことが報告されており, ヒトでは *IKK γ* 遺伝子の変異による遺伝疾患が明らかになり, 減汗型外胚葉異形成と免疫系不全を示すことが報告されている (HED-ID, HED and immune deficiency)⁴²⁾。このように EDA のシグナル研究は, 今や RANKL-RNAK や NF κ B などの研究の流れと合流し, 大きな範囲で展開しつつある。EDA-EDAR の関連分子とその細胞内シグナル経路を図 4 にまとめる。なお, EDA-A1 の過剰発現や, 組み換え EDA タンパクの投与によって, *Tabby* マウスの形質が改善されることが示された^{9, 26)}。 *Tabby* の形質が EDA-A1 の障害によるものであることを強く示唆する結果であり, EDA 患者の持つ変異箇所と形質のデータ蓄積とあわせて^{2, 12, 40)}, 将来の臨床応用につながる成果と考えられる。

VI. 歯胚発生における *Ta*, *dl*, *cr* のはたらき

歯の発生過程は, 口腔の上皮が間葉へと陥入することから始まり, 歯冠形成, 石灰化, 歯の萌出, 歯根形成というイベントが続く。野生型マウスの歯胚における *Ta* (マウスの EDA 遺伝子) の発現は, 歯胚発生開始期においては口腔上皮の歯胚発生領域のすぐ外側に認められ, その後, 蕾状期では歯堤の外側付近に, 帽状期, 鐘状期では, 歯堤と外エナメル上皮に発現が認められる (図 4)。一方, *dl* (マウスの EDAR 遺伝子) の発現は, 開始期においては口腔上皮の歯胚発生領域に認められるが, *Ta* の発現部位と相補的な発現を示し, 蕾状期以降は内エナメル上皮, 特にエナメル結節など歯胚の中央部に発現が見られる。そして, 鐘状期後期には発現が見られなくなる。なお, *cr* (マウスの EDARADD 遺伝子) の発現パターンは帽状期でしか報告されていないが, エナメル結節 (= *dl* の発現部位) を含む, やや広い範囲での発現が知られている¹⁴⁾。

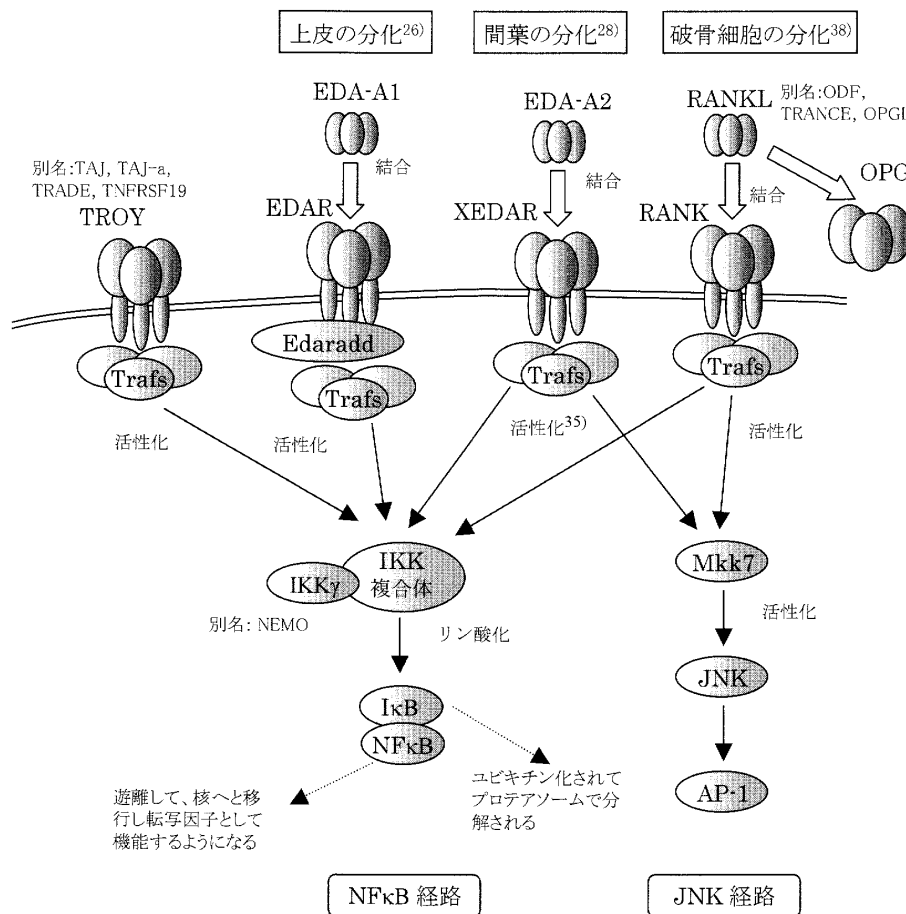


図 3. EDA-EDAR の関連分子とその細胞内シグナル経路の概略図。
RANKL-RANK は分化に関与する TNF-TNFR ファミリー分子の例として加えた。

Tabby マウスで見られる歯の異常としては、切歯の欠失、第一臼歯の矮小化と咬頭数減少、第二臼歯の矮小化と咬頭数減少、第3臼歯の欠失が挙げられる (図1B)^{10, 11, 36)}。Tabby マウスの第一臼歯と第二臼歯で見られる矮小化は、頬側咬頭同士と舌側咬頭同士の融合による咬頭数の減少としてとらえることができ、この咬頭数の減少は蕾状期の臼歯歯胚から見られる形態の異常に起因するものと思われる³⁰⁾。また、帽状期においては一次エナメル結節が小さく、二次エナメル結節の数も減少しており、帽状期から鐘状期初期にかけて十分な歯胚の成長がないことが、咬頭癒合や矮小化の原因であることも示唆されている³³⁾。器官培養下におけるレスキュー実験では、汗腺の発生でレスキュー

効果のあった表皮増殖因子(EGF)⁴⁾では効果が得られず、線維芽細胞増殖因子(FGF)-10で効果が得られた³⁰⁾。なお、TROYは歯胚発生においても発現しているが、EDARの発現領域と重なっていることや³²⁾、EDA-A2の過剰発現ではTabbyマウスの形質改善が見られないことなどから²⁶⁾、TROYやXEDARの機能は未だ不明である。しかし、TrafやIKK α などの発現部位などが明らかにされつつあり²⁹⁻³⁰⁾、今後、関連分子も含めた詳細な機能が判明していくものと思われる。

一方、歯胚発生の開始期においては、Ectodysplasin Aとそのレセプターは表皮同士で交換されるシグナルであること、Lef1欠損マウスではEDA/Taの発現量が低いことなどが示されており、Wnt-Lefのシグナル経

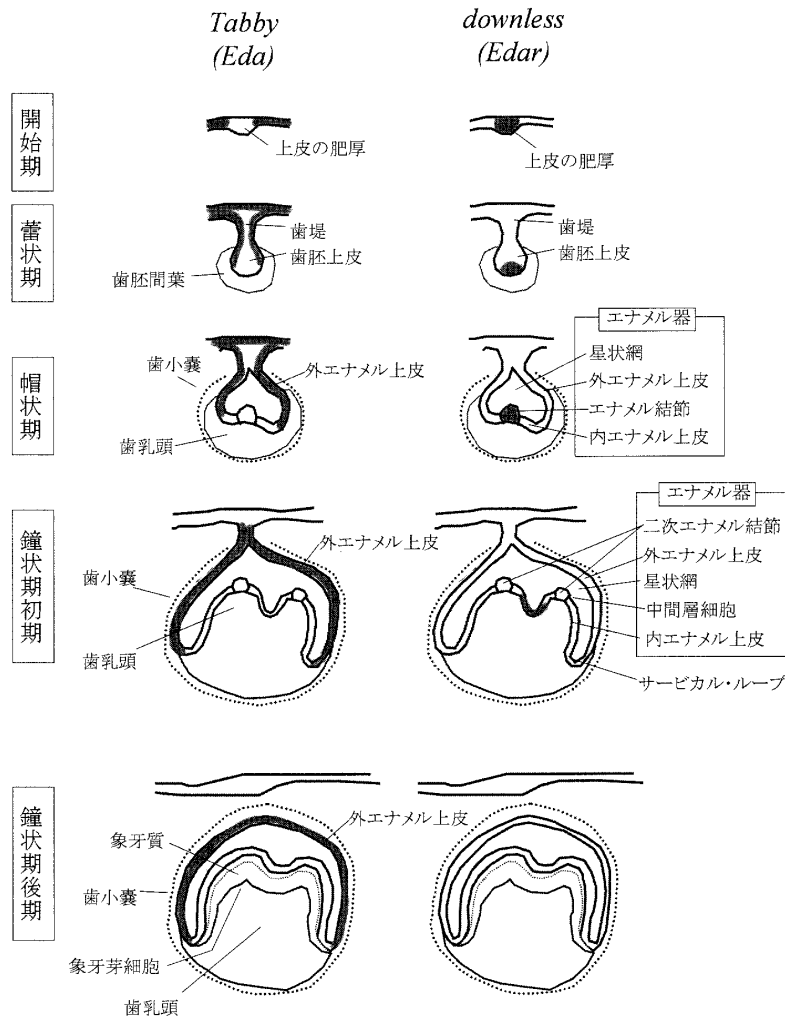


図4. 歯胚発生期における *Tabby/Eda* と *downless/Edar* の発現パターンの模式図。

各歯胚の部位の名称は、歯胚の左側に間葉系の組織名称、右側に上皮系の組織名称を入れている。

路の一部に EDA が位置することが示されている¹⁹⁾。Lef-1 欠損のマウスは帽状期歯胚で発生を停止するので¹⁸⁾、EDA の欠損による歯の欠失は Wnt-Lef 経路の異常によるものかもしれない。なお、*Ta* と *dl* は毛の発生初期と歯胚の開始期で似た発現パターンを示すことや^{13, 20)}、メダカの鱗欠損系統でクローニングされた原因遺伝子 *rs-3* (= reduced scale 3) が *edar* のホモログ遺伝子であったことなどから¹⁷⁾、上皮の付属器官に共通して必要な因子であることがわかってきた。魚鱗、歯、毛という違う形態の上皮付属器官に共通の発生制御因子があることは興味深く、進化を分子レベルで知る上でも面白い。今後の展開が楽しみである。

VII. おわりに

1996-97年、筆者はフィンランドのヘルシンキ大学・生物学研究所の Irma Thesleff 教授のもとに留学し、Tabby マウスを用いた歯胚発生の研究を行った³¹⁾。当時は、EDA の原因遺伝子 *EDA* がクローニングされたばかりで¹⁵⁾、Tabby マウスの遺伝子 *Ta* は研究室の Johanna Pispá がクローニングをしている最中であった³⁷⁾。しかし、不明の点があまにも多く、HED のモデル動物 *downless*, *crinkled*, *Sleek* のことやヒト疾患のことを知れば知るほど Tabby の歯の異常の仕組みがわからなくなることがしばしばであった。こうした時期に、Thesleff 教授は EDA 遺伝子のクローニングに成功した Kere 教授（ヘルシンキ大学・ハルトマン研究所）と合同で Tabby チームを作り、統合されたばかりの EC（ヨーロッパ共同体）から研究費も獲得してきて研究を本格化した。最初は私も含めて5人の小さなチームであったが、Thesleff 教授はポストドクを次々と投入して大きなチームにし、他の研究グループとも時には協力しあいながら、新しい知見を次々と出して、この分野に大きな貢献を行ってきた^{2, 19-20, 24, 26, 30-31, 37)}。研究に関わっていた当時のいろいろな疑問が今ではかなり解明されてきたことを思うと感慨深いものがある。帰国後はこの分野については研究の進展を見守るだけとなったが、外胚葉異形成症の研究を通じて、歯の発生の分子メカニズムがより一層解明され、臨床へのフィードバックができる日も近いのではないかと感じている。

謝 辞

The author thanks Prof. Irma Thesleff (Helsinki University, Finland) and Johanna Pispá (*ibid.*) for their kindly and friendly discussion about study of Tabby mouse.

文 献

- 1) Baala, L., Hadj Rabia, S., Zlotogora, J., Kabbaj, K., Chhoul, H., Munnich, A., Lyonnet, S. & Sefiani, A.: Both recessive and dominant forms of anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia (EDA3) map to chromosome 2q11-q13. *Am. J. Hum. Genet.*, 64, 651-653, 1999
- 2) Bayes, M., Hartung, A. J., Ezer, S., Pispá, J., Thesleff, I., Srivastava, A. K. & Kere, J.: The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum. Mol. Genet.*, 7, 1661-1669, 1998
- 3) Blecher, S. R.: Anhidrosis and absence of sweat glands in mice hemizygous for the Tabby gene: supportive evidence for the hypothesis of homology between Tabby and human anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia (Christ-Siemens-Touraine syndrome). *J. Invest. Dermatol.*, 87, 720-722, 1986
- 4) Blecher, S. R., Kapalanga, J. & Lalonde, D.: Induction of sweat glands by epidermal growth factor in murine X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia. *Nature*, 345, 542-544, 1990
- 5) Crocker, M. & Cattanaach, B. M.: The genetics of Sleek: a possible regulatory mutation of the tabby-crinkled-downless syndrome. *Genet. Res.*, 34, 231-238, 1979
- 6) Doffinger, R., Smahi, A., Bessia, C., Geissmann, F., Feinberg, J., Durandy, A., Bodemer, C., Kenwrick, S., Dupus-Girod, S., Blanche, S., Wood, P., Rabia, S. H., Headon, D. J., Overbeek, P. A., Le Deist, F., Holland, S. M., Belani, K., & Kumaratne, D. S.: X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nature Genet.*, 27, 277-285, 2001
- 7) Falconer, D. S.: A totally sex-linked gene in the house mouse. *Nature*, 169, 664-665, 1952
- 8) Ferguson, B. M., Brockdorff, N., Formstone, E., Ngyuen, T., Kronmiller, J. E. & Zonana, J.: Cloning of Tabby, the murine homolog of the human EDA gene: evidence for a membrane-associated protein with a short collagenous domain. *Hum. Mol. Genet.*, 6, 1589-1594, 1997
- 9) Gaide, O., Schneider, P.: Permanent correction of an inherited ectodermal dysplasia with recombinant

- EDA. *Nature Med.*, 9, 614–618, 2003
- 10) Gruneberg, H.: Genes and genotypes affecting the teeth of the mouse. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 14, 137–159, 1965
 - 11) Gruneberg, H.: The molars of the tabby mouse, and a test of the 'single-active X-chromosome' hypothesis. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 15, 223–244, 1996
 - 12) Hashiguchi, T., Yotsumoto, S., & Kanzaki, T.: Mutations in the *EDI* gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Exp. Dermatol.*, 12, 518–522, 2003
 - 13) Headon, D. J. & Overbeek, P. A.: Involvement of a novel Tnf receptor homologue in hair follicle induction. *Nat. Genet.*, 22, 370–374, 1999
 - 14) Headon, D. J., Emmal, S. A., Ferguson, B. M., Tucker, A. S., Justice, M. J., Sharpe, P. T., Zonana, J. & Overbeek, P. A.: Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature*, 414, 913–916, 2001
 - 15) Kere, J., Srivastava, A. K., Montonen, O., Zonana, J., Thomas, N., Ferguson, B., Munoz, F., Morgan, D., Clarke, A., Baybayan, P., Chen, E. Y., Ezer, S., Saarialho-Kere, U., de la Chapelle, A. & Schlessinger, D.: X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nature Genet.*, 13, 409–416, 1996
 - 16) Kojima, T., Morikawa, Y., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, A.N., Senba, E., & Kitamura, T.: TROY, a newly identified member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, exhibits a homology with Edar and is expressed in embryonic skin and hair follicles. *J. Biol. Chem.*, 275, 20742–20747, 2000
 - 17) Kondo, S., Kuwahara, Y., Kondo, M., Naruse, K., Mitani, H., Wakamatsu, Y., Ozato, K., Asakawa, S., Shimizu, N. & Shima, A.: The medaka *rs-3* locus required for scale development encodes ectodysplasin-A receptor. *Current Biol.*, 11, 1202–1206, 2001
 - 18) Kratochwil, K., Dull, M., Farinas, I., Galceran, J., & Grosschedl, R.: *Lef1* expression is activated by BMP-4 and regulates inductive tissue interactions in tooth and hair development. *Genes Develop.* 10, 1382–1394, 1996
 - 19) Laurikkala, J., Mikkola, M., Mustonen, T., Aberg, T., Koppinen, P., Pispá, J., Nieminen, P., Galceran, J., Grosschedl, R. & Thesleff, I.: TNF signaling via the ligand-receptor pair ectodysplasin and edar controls the function of epithelial signaling centers and is regulated by Wnt and activin during tooth organogenesis. *Develop. Biol.*, 229, 443–455, 2001
 - 20) Laurikkala, J., Pispá, J., Jung, H.-S., Nieminen, P., Mikkola, M., Wang, X., Saarialho-Kere, U., Galceran, J., Grosschedl, R. & Thesleff, I.: Regulation of hair follicle development by the TNF signal ectodysplasin and its receptor Edar. *Development*, 129, 2541–2553, 2002
 - 21) Lomaga, M. A., Henderson, J. T., Elia, A. J., Robertoson, J., Noyce, R. S., Yeh, W. -C., & Mak, T. W.: Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) deficiency results in exencephaly and is required for apoptosis within the developing CNS. *J. Neurosci.*, 20, 7384–7393, 2000
 - 22) Lomaga, M. A., Yeh, W. -C., Sarosi, I., Duncan, G. S., Furlonger, C., Ho, A., Morony, S., Capparelli, C., Van, G., Kaufman, S., van der Heiden, A., Itie, A., Wakeham, A., Khoo, W., Sasaki, T., Cao, Z., Penninger, J. M., Paige, C. J., & Lacey, D. L.: TRAF6 deficiency reluts in osteopetrosis and defective interleukin- α , CD40, and LPS signaling. *Genes Develop.*, 13, 1015–1024, 1999
 - 23) Makris, C., Godfrey, V. L., Krahn-Senftleben, G., Takahashi, T., Roberts, J. L., Schwarz, T., Feng, L., Johnson, R. S., & Karin, M.: Female mice heterozygous for IKKg/NEMO deficiencies develop a dermatopathysimila to the human X-linked disorder incontinentia pigmenti. *Mol. Cell*, 5, 969–979, 2000
 - 24) Mikkola, M. L., Pispá, J., Pekkanen, M., Paulin, L., Nieminen, P., Kere, J. & Thesleff, I.: Ectodysplasin, a protein required for epithelial morphogenesis, is a novel TNF homologue and promotes cell-matrix adhesion. *Mech. Develop.*, 88, 133–146, 1999
 - 25) Monreal, A. W., Ferguson, B. M., Headon, D. J., Street, S. L., Overbeek, P. A. & Zonana, J.: Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat. Genet.*, 22, 366–369, 1999
 - 26) Mustonen, T., Pispá, J., Mikkola, M. L., Pummila, M., Kangas, A. T., Pakkasjarvi, L., Jaatinen, R., & Thesleff, I.: Stimulation of ectodermal organ development by Ectodysplasin-A1. *Develop. Biol.*, 259, 123

- 136, 2003
- 27) Naito, A., Yoshida, H., Nishioka, E., Satoh, M., SAzuma, Yamamoto, T., Nishikawa, S. -i., & Inoue, J. -i.: *TRAF6*-deficient mice display hypohidrotic ectodermal dysplasia. *P. Natl. Acad. Sci. USA.*, 99, 8766-8771, 2002
- 28) Newton, K., French, D. M., Yan, M., Frantz, G. D., & Dixit, V. M.: Myodegeneration in *EDA-A2* transgenic mice is prevented by *XEDAR* deficiency. *Mol. Cell. Biol.*, 24, 1608-1613, 2004
- 29) Ohazama, A., Courtney, J. -M., & Sharpe, P. T.: Expression of TNF-receptor-associated factor genes in murine tooth development. *Gene Exp. Pat.*, 3, 127-129, 2003
- 30) Ohazama, A., Hu, Y., Schmidt-Ullrich, R., Cao, Y., Scheidereit, C., Karin, M., & Sharpe, P. T.: A dual role for *Ikk α* in tooth development. *Develop. Cell*, 6, 619-1227, 2004
- 31) Pispá, J., Jung, H.-S., Jernvall, J., Kettunen, P., Mustonen, T., Tabata, M. J., Kere, J. & Thesleff, I.: Cusp patterning defect in Tabby mouse teeth and its partial rescue by FGF. *Develop. Biol.*, 216, 521-534, 1999
- 32) Pispá, J., Mikkola, M. L., Mustonen, T., & Thesleff, I.: *Ectodysplasin*, *Edar* and *TNFRSF19* are expressed in complementary and overlapping patterns during mouse embryogenesis. *Gene Exp. Pat.*, 3, 675-679, 2003
- 33) Pinheiro, M. & Freire-Maia, N.: Ectodermal dysplasia: a clinical classification and a causal review. *Am. J. Med. Genet.*, 53, 153-162, 1994
- 34) Rosselli, D. & Gulienetti, R.: Ectodermal dysplasia. *Brit. J. Plast. Surg.*, 14, 190-204, 1961
- 35) Sinha, S. K., Zachariah, S., Quinones, H. I., Shindo, M., & Chaydhary, P. M.: Role of TRAF3 and -6 in the activation of the NF-κB and JNK pathways by X-linked ectodermal dysplasia receptor. *J. Biol. Chem.*, 277, 44953-44961, 2002
- 36) Sofaer, J. A.: Aspects of the tabby-crinkled-downless syndrome. I. The development of tabby teeth. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 22, 181-205, 1969
- 37) Srivastava, A. K., Pispá, J., Hartung, A. J., Du, Y., Ezer, S., Jenks, T., Shimada, T., Pekkanen, M., Mikkola, M. L., Ko, M. S., Thesleff, I., Kere, J. & Schlessinger, D.: The Tabby phenotype is caused by mutation in a mouse homologue of the *EDA* gene that reveals novel mouse and human exons and encodes a protein (ectodysplasin-A) with collagenous domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 13069-13074, 1997
- 38) Takahashi, N., Udagawa, N., & Suda, T.: A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 256, 449-455, 1999
- 39) Tucker, A. S., Headon, D. J., Schneider, P., Ferguson, B. M., Overbeek, P., Tschopp, J. & Sharpe, P. T.: *Edar/Eda* interactions regulate enamel knot formation in tooth morphogenesis. *Development*, 127, 4691-4700, 2000
- 40) Visinoni, A. F., de Souza, R. L. R., Freire-Maia, N., Gollop, T. R., & Chautard-Freire-Maia, E. A.: X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia mutations in Brasillian families. *Am. J. Med. Genet.*, 122A, 51-55, 2003
- 41) Yan, M., Wang, L-C., Hymowitz, S. G., Schilbach, S., Lee, J., Goddard, A., de Vos, A. M., Gao, W. -Q., & Dixit, V. M.: Two-amino acid molecular switch in an epithelial morphogene that regulates binding to two distinct receptors. *Science*, 290, 523-527, 2000
- 42) Zonana, J., Elder, M. E., Schneider, L. C., Orlow, S. J., oss, C., Golabi, M., Shapira, S. K., Farndon, P. A., Wara, D. W., Emmal, S. A., & Ferguson, B. M.: A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in *IKK-gamma (NEMO)*. *Am. J. Hum. Genet.*, 67, 1555-1562, 2000
- 43) 石切山敏：減汗性外胚葉異形成症；新先天奇形症候群アトラス，梶井正・黒木良和・新川詔夫・福嶋義光編，326-327，南江堂，東京，1998
- 44) OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
- 45) toothbase, <http://bite-it.helsinki.fi/>