

新規に同定したアメリロジェニン会合蛋白Grp78がヒト 歯根膜細胞/前駆細胞株の機能に及ぼす影響の検討

豊田, 敬介

<https://hdl.handle.net/2324/1500622>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 豊田 敬介

論 文 名 : 新規に同定したアメリジェニン会合蛋白 Grp78 が

ヒト歯根膜幹細胞/前駆細胞株の機能に及ぼす影響の検討

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

歯周治療に臨床応用されている EMD (エムドゲイン) は、エナメル基質タンパク質の作用により歯の発生環境を模倣することで歯周組織再生を促進しようとするものである。EMD の主成分であるアメリジェニンは、細胞外マトリックス (ECM) 蛋白の一種であり歯周組織再生の生体活性分子と考えられているが、詳細なシグナル伝達分子機構などは未だ不明である。そこで、アメリジェニンの歯周組織再生の分子基盤を解明するためにヒト骨芽細胞様骨肉腫細胞株 (SaOS-2) を用い、アメリジェニン会合分子のスクリーニングを行った。一連のプロテオーム解析で同定された新規アメリジェニン会合分子群のうち、細胞質・細胞膜の両分画で同定された新規アメリジェニン会合分子 Glucose regulated protein 78 (Grp78) に注目して検討を行った。

Grp78 が歯周組織再生に与える影響を検証するため、ヒト歯根膜幹細胞/前駆細胞 (Periodontal ligament stem /progenitor cell; PDLSCs) の細胞株、1-17 細胞を用いてアメリジェニンと Grp78 の生物学的相互作用を検討した。その結果、組換えアメリジェニン (rM180) は 1-17 細胞由来 Grp78 と *in vitro* で会合し、さらに細胞膜で共局在することが確認され、rM180 は細胞表面上の Grp78 を介して細胞内部へ取り込まれることが示唆された。また、マイクロアレイ解析において、rM180 が TGF- β 経路と細胞遊走関連経路を活性化すること、また Grp78 発現量が細胞遊走関連遺伝子群の発現制御に関わることが示唆された。さらに細胞機能の解析において、rM180 刺激と Grp78 強発現は 1-17 細胞の細胞増殖に影響を与えずに、細胞遊走・接着を促進した。細胞遊走には細胞骨格の再構築が必須であることから、rM180 と Grp78 が細胞の形態変化に与える影響を共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、葉状仮足の形成が促進された。さらに葉状仮足形成にかかわる Rhoファミリーの活性化を検証した結果、Rac1 の活性化が確認された。

以上の結果より、Grp78 は PDLSCs におけるアメリジェニン誘導性の細胞遊走を促進することで、アメリジェニンによる歯周組織再生効果に関与することが示唆された。