

Activin Aがヒト歯根膜細胞に及ぼす影響について

杉井, 英樹

<https://hdl.handle.net/2324/1654776>

出版情報：九州大学, 2015, 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（2）

氏 名 : 杉井 英樹

論 文 名 : Activin A がヒト歯根膜細胞に及ぼす影響について

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

組織再生において、細胞、成長因子および足場材は重要な因子とされるが、本研究では成長因子の1つである Activin A に着目した。Activin A は TGF β superfamily に属する inhibin β a の 2 量体タンパクであり、その機能として細胞の増殖、遊走および分化を促進することにより、様々な組織の治癒に関与していることが報告されている。しかしながら、ヒト歯根膜細胞 (HPDLCs) に及ぼす Activin A の影響については、現在まで明らかにされていない。そこで本研究において、HPDLCs に対する Activin A の生物学的活性について解析した。

まず、HPDLCs において Activin A およびその受容体の発現を確認した。次に、ラット歯根膜傷害モデルを用いて上顎臼歯の組織切片の免疫染色を行った結果、非傷害部位と比較して、創部近傍の歯根膜組織 (PDL) において、Activin A および interleukin-1 beta (IL-1 β) の発現が促進した。また、炎症性サイトカイン (IL-1 β または tumor necrosis factor- α (TNF- α)) にて刺激した HPDLCs は、Activin A の遺伝子発現を有意に促進した。次に、Activin A が HPDLCs の走化性、遊走、増殖および分化に及ぼす影響について解析した。Activin A 存在下で培養した HPDLCs の走化性、遊走および増殖は有意に亢進した。さらに、カルシウム含有培地にて 21 日間培養した HPDLCs は骨芽細胞様分化および骨関連遺伝子の発現上昇を示したが、Activin A の投与により骨芽細胞様分化および骨関連遺伝子の発現が抑制された。一方、Activin A 単独で刺激した HPDLCs は、歯根膜線維関連遺伝子の発現ならびにコラーゲン産生を有意に促進することで線維芽細胞様分化を亢進することが示唆された。

また、骨芽細胞への Activin A の影響を解析するために、ヒト骨肉腫細胞 (Saos2) を用いて実験を行った。その結果、HPDLCs の場合とは異なり、Activin A 投与により、Saos2 の骨芽細胞分化が亢進した。さらに、HPDLCs および Saos2 の骨芽細胞様分化のシグナル伝達に、Activin A が及ぼす影響を解析した。その結果、HPDLCs においては、Activin A 添加によって、Smad2/3 がリン酸化することで、骨芽細胞様分化を抑制していることが示唆された。一方、Saos2 では、Activin A 添加により、Smad1/5/8 がリン酸化することで、骨芽細胞分化を促進していることが示唆された。

以上の結果より、Activin A は PDL に発現しているが、創傷部位ではさらにその発現が上昇し、Activin A の発現は炎症性サイトカインによって亢進することが明らかとなった。さらに、Activin A は HPDLCs の走化性、遊走、増殖、線維芽細胞様分化を促進し、骨芽細胞様分化を抑制することで、歯根膜組織の創傷治癒に関与することが示唆された。一方、Activin A は、Saos2 に対しては骨芽細胞様分化を促進した。このことから、Activin A によって活性化するシグナル伝達経路は、歯根膜細胞と骨芽細胞によって異なっており、これにより歯周組織の治癒が調節されていることが推察された。