九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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）

（様式６－２）

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
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　西村　英紀 副　査　　九州大学　　教授　　髙橋　一郎 副　査　　九州大学　　教授　　清島　保

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は成長因子の１つである Activin A に着目し、ヒト歯根膜細胞（HPDLCs）に及ぼす 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において、非傷害部位と比較して、創部近傍の歯根膜組織で、Activin A および IL-1β の強い発現を認めた。また、炎症性サイトカイン刺激 HPDLCs で Activin A の遺伝子発現は有意に上昇した。Activin A 存在下で培養した HPDLCs の走化性、遊走能、および増殖は有意に亢進した。さらに、Ca 含有培地にて 21 日間培養した HPDLCs は骨芽細胞様分化を示したが、Activin A の投与により骨関連遺伝子の発現および石灰化が抑制された。一方、Activin A 単独で刺激した HPDLCs は、歯根膜関連遺伝子の発現ならびにコラーゲン産生を促進した。次いで比較のため、Saos2 を用いて骨芽細胞への Activin A の影響を解析した。HPDLCs の場合とは異なり、Activin A 投与により、Saos2 の石灰化は亢進した。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。HPDLCs においては、Activin A 添加によって、Activin A-ALK4-Smad2/3 および TGFβ1-ALK5-Smad2/3 経路が活性化することで、BMP2-ALK2-Smad1/5/8 および TGFβ1-ALK1-Smad1/5/8 経路が阻害され、骨芽細胞様分化を抑制することが示唆された。一方、Saos2 では、BMP2-ALK2-Smad1/5/8 および TGFβ1-ALK1-Smad1/5/8 経路が活性化され、同時に Activin A-ALK4-Smad2/3 および TGFβ1-ALK5-Smad2/3 経路を抑制することで、骨芽細胞分化を促進していることが示唆された。以上より、歯根膜組織における Activin A の発現は、創傷部位でさらに上昇し、歯根膜組織の創傷治癒に関与することが示唆された。また、Activin A は、Saos2 に対しては骨芽細胞分化を促進した。

本論文は、Activin A が歯根膜細胞や骨芽細胞といった細胞種により活性化するシグナル経路を変化させることで、その機能を調節していることを明らかにしたものであり、新規性に富む。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値する。