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

# スフィンゴシン－１－リン酸は未分化間葉系幹細胞の脂肪細胞分化を抑制する

橋本，陽子

https://hdl.handle.net/2324/1500609

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）

（様式３）

氏　　名　：橋　本　　陽　子

論 文 名　：スフィンゴシン-1-リン酸は未分化間葉系幹細胞の脂肪細胞分化を抑制する

区　　分　：甲

## 論　文　内　容　の　要　旨

歯周組織の再生には、歯根膜の再生が重要であり、歯根膜組織には間葉系幹細胞が豊富に存在する。間葉系幹細胞 (MSC) の分化過程で、脂肪細胞と骨芽細胞は互いの分化を阻害することが示されている。MSC の骨芽細胞／脂肪細胞分化を制御する一連のシグナル伝達機構が解明されれば、歯周組織の再生に寄与する可能性がある。

スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) は主に血漿中に存在する脂質メディエーターである。近年、S1P による MSC の心筋細胞や平滑筋細胞、線維芽細胞への分化促進作用が報告された。しかしながら、S1P が MSC の脂肪細胞／骨芽細胞分化に及ぼす影響については解明されていない。そこで本研究では、S1P が MSC の脂肪細胞／骨芽細胞分化を制御する可能性について探索した。

マウス由来未分化間葉系幹細胞株 C3H10T1/2 細胞に、脂肪細胞分化誘導を行うと、S1P の前処理により、脂肪細胞分化マーカー PPARγ、FABP4 の mRNA およびタンパク質発現が減少し、脂肪滴の形成も減少した。一方、骨芽細胞分化誘導時に S1P を作用させると、骨芽細胞分化マーカーであるアルカリホスファターゼやオステオカルシンの mRNA 発現は増加し、石灰化が促進された。

そこで、本研究では S1P の脂肪細胞分化抑制メカニズムについて更に詳細に検討することとした。PPARγ のアゴニストであるロシグリタゾンによる脂肪細胞分化誘導においては、S1P を添加しても標的遺伝子 FABP4 の発現には影響が認められなかった。すなわち、S1P は PPARγ よりも上流の因子に作用する可能性が示唆された。

次に、S1P の脂肪細胞分化抑制における作用点についてさらに検討した。脂肪細胞分化誘導により細胞内 cAMP 濃度は増加することが知られているが、S1P の添加により cAMP 濃度は減少した。一方、S1P 受容体が共役する Gi タンパク質の阻害剤である百日咳毒素 (PTX) で前処理すると、S1P 添加による cAMP の抑制は認められなかった。さらに、cAMP の下流にあり脂肪細胞分化に重要な C/EBPβ の発現は、S1P の添加により減少したが、PTX で前処理を行うと、S1P による C/EBPβ の発現抑制は認められなかった。

以上の結果から、S1P は Gi タンパク質依存性に、細胞内の cAMP の蓄積を阻害することにより、脂肪細胞分化を抑制していることが示唆された。