

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）

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			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中西 博
	副 査	九州大学	教授	久木田 敏夫
	副 査	九州大学	講師	前田 英史

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

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

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 (MSC) が豊富に存在する。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、繊維芽細胞への分化促進作用が報告された。しかし、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不明な点が多い。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検討した。

マウス由来未分化 MSC 株 C3H10T1/2 細胞の脂肪細胞分化誘導時に S1P を作用させると、脂肪細胞分化マーカー peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ならびに fatty acid binding protein 4 (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ェ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さらに詳細に検討した。PPAR γ のアゴニストであるロシグリタゾンによる脂肪分化誘導時に S1P を添加しても標的遺伝子 FABP4 の発現に影響は認められなかった。すなわち、S1P は PPAR γ 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 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 による cAMP 濃度の減少は阻害された。さらに、cAMP の下流にあり脂肪細胞分化に重要な CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBP β) の発現は S1P により減少したが、PTX で前処理を行うと S1P による C/EBP β 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 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。従って、博士(歯学)の授与に値する。