

## Combined application of geranylgeranylacetone and amelogenin promotes angiogenesis and wound healing in human periodontal ligament cells

大和, 寛明

<https://hdl.handle.net/2324/4495972>

---

出版情報 : Kyushu University, 2021, 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 : 大和 寛明

論 文 名 :

Combined application of geranylgeranylacetone and amelogenin promotes angiogenesis and wound healing in human periodontal ligament cells

(ゲラニルゲラニルアセトンおよびアメロジェニンの併用は歯根膜細胞の血管新生と創傷治癒を促進させる)

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

アメロジェニン (rM180) は、熱ショック蛋白質である glucose-regulated protein 78 (GRP78) と直接結合し、GRP78 を強発現させた歯根膜細胞株を rM180 で刺激すると細胞遊走が著しく亢進することが明らかとなっている。一方、ゲラニルゲラニルアセトン (GGA) は熱ショック蛋白質を誘導する胃粘膜保護薬である。そこで、本研究では、GGA とアメロジェニンが歯根膜機能に相乗的に作用するとの作業仮説を設け、ヒト初代培養歯根膜細胞 (hPDLCs) を用いてこれら複合刺激が歯周組織再生に応用可能かを検討した。

まず、GGA 処理により hPDLCs の Grp78 タンパク質発現が増加し、細胞遊走が促進されることを確認した。一方で、GGA 処理は type-1 collagen や alkaline phosphatase または runt-related transcription factor 2 (Runx2) の発現を抑制することで hPDLCs の骨分化能を抑制した。

GGA 処理した hPDLCs を用いたマイクロアレイ分析により、Grp78 発現の増加が起点となり、血管新生や創傷治癒に関与する angiopoietin-like 4 (angptl4) や amphiregulin の発現が亢進することを確認した。また、これらの発現には hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) および peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) の活性化、さらに、cAMP response element binding protein (CREB) および protein kinase A (PKA) のリン酸化が必須であることを明らかにした。

さらに、アメロジェニン (rM180) を添加すると、細胞遊走はより亢進し、血管新生誘導因子としても知られる interleukin-8 (IL-8)、monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)、IL-6 の分泌亢進によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の管腔形成誘導が確認された。事実、これらに対する中和抗体の添加で管腔形成は抑制された。

以上から GGA とアメロジェニンの併用で、歯周組織創傷治癒に適した環境が複合的に創出されることが明らかとなった。