OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | FGF-2が歯根膜細胞の遊走に及ぼす影響 |
| Author(s) | 寺嶋, 宏曜 |
| Citation | 大阪大学, 2009, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/49775 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

| | |
|---|---|
| 氏名 | 寺嶋宏曜（てらしまひろあき） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（歯学） |
| 学位記番号 | 第２２８６１号 |
| 学位授与年月日 | 平成21年３月24日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当<br>歯学研究科分子病態口腔科学専攻 |
| 学位論文名 | FGF-2が歯根膜細胞の遊走に及ぼす影響 |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授 村上 伸也<br>（副査）<br>教授 阪井 丘芳　講師 本間 志保　講師 田中 宗雄 |

## 論文内容の要旨

サイトカインを局所応用することにより、歯周組織再生を誘導しようとする試みが、次世代の歯周組織再生療法につながるものとして注目を集めている。当研究室では、塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)が歯槽骨、セメント質の新生を伴う理想的な治癒像で歯周組織を再生することを、前臨床および臨床試験により明らかにしてきた。また、FGF-2の歯周組織再生誘導メカニズムとして、FGF-2による歯根膜細胞増殖促進、血管新生や細胞外基質の産生制御による局所環境の整備などが、再生促進に寄与している可能性を提示してきた。一方、細胞遊走は細胞増殖と並んで、創傷治癒過程初期において、重要かつ基本的な生物学的現象の一つである。しかし、歯根膜細胞の遊走に及ぼすFGF-2の影響の詳細に関しては未だ明らかになってはいない。本研究では、FGF-2が歯根膜細胞の遊走に及ぼす影響の詳細を解明することを目的として、マウス歯根膜由来クローン細胞 (MPDL22)を用いて、FGF-2が同細胞の遊走に及ぼす影響、ならびにそれに関わる細胞内シグナル伝達の解析、さらには同遊走に関与する分子群としてヒアルロン酸 (HA)とHA受容体の一つであるCD44に着目し、FGF-2がHA、CD44発現に及ぼす影響についても検討を行い、それらの分子とその相互作用が同細胞の遊走に及ぼす影響についても検討を加えた。その結果、(1) FGF-2 (5ng/ml) は12時間刺激後のMPDL22の遊走を促進させた。(2) FGF-2はMPDL22のPI3Kおよびaktのリン酸化をそれぞれ15分、30分をピークに促進させ、FGF-2によるaktのリン酸化活性促進は、PI3K阻害薬により抑制されることが明らかとなった。加えて、PI3K阻害薬およびakt阻害薬はFGF-2によって誘導される遊走促進を有意に抑制することが示された。(3) FGF-2はMPDL22の培養上清中ならびに細胞表面上のHAの発現を亢進させ、Has-1, 2, 3 mRNA発現も有意に亢進させた。また、FGF-2刺激によりCD44発現が亢進し、特に遊走細胞において発現が著明であった。(4) HAはMPDL22の遊走を促進させ、その遊走促進は抗CD44抗体によって抑制された。また、FGF-2刺激により遊走した細胞において、CD44とHAの共局在が認められた。さらにFGF-2はMPDL22のHA結合能を亢進させ、その結合は抗CD44抗体によって阻害された。(5) FGF-2によるMPDL22の遊走促進は、抗CD44抗体により濃度依存的に抑制された。本研究の結果より、FGF-2刺激によりMPDL22の遊走が促進し、その遊走促進には少なくともPI3K/aktシグナル伝達系が関与していることが示された。また、FGF-2による遊走促進にはCD44/HA相互作用が関与している可能性が強く示唆された。当研究室では、FGF-2による再生促進の機序として、FGF-2の細胞増殖促進、血管新生促進、細胞外基質の産生制御などが関与している可能性を提示してきた。今回の実験から、FGF-2は、これらの作用に加え、細胞外基質の産生とその受容体発現制御を介した細胞遊走をも促進させることで、歯周組織再生を誘導する可能性が示された。

本研究は、FGF-2 が歯根膜細胞の細胞機能に及ぼす影響の解明を目的として、FGF-2 の歯根膜細胞に対する遊走促進効果とそれに関わる細胞内シグナル伝達経路、細胞表面分子ならびに細胞外基質について検討を加えたものである。

その結果、FGF-2 刺激によりマウス歯根膜細胞の遊走が促進し、その遊走促進には PI3K/akt シグナル伝達系が関与していることが示された。また、CD44/ヒアルロン酸相互作用がこの遊走促進に関与していることが明らかとなった。

これらの知見は、FGF-2 による歯周組織再生誘導の機序を理解する上で重要な知見を提供するものであり、博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認める。