



Title	PLAP-1遺伝子多型が歯根膜細胞の機能に与える影響
Author(s)	梶川, 哲宏; 村上, 伸也; 山田, 聡
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2015, 59(2), p. 69-70
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/60656
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

PLAP-1 遺伝子多型が歯根膜細胞の機能に与える影響

梶川 哲宏*, 山田 聡*, 村上 伸也*

(平成 27 年 1 月 31 日受付)

はじめに

PLAP-1 (periodontal ligament-associated protein-1) は、当教室において発見された歯根膜において高い発現を認める分子である。我々は、これまでに PLAP-1 が歯根膜細胞の硬組織形成細胞への分化、特に BMP-2 誘導性の細胞分化を抑制することを明らかにしている^{1,2)}。PLAP-1 分子にはその N 末端にアスパラギン酸の連続配列が存在し、このアスパラギン酸の連続配列数が個人によって異なるという PLAP-1 遺伝子多型が存在する。興味深いことに、この PLAP-1 遺伝子多型と関節軟骨の変性を伴う疾患である変形性関節症の発症リスクに相関性があることが報告された³⁾。歯根膜と関節軟骨の間には、構造上あるいは機能面での類似点が存在し、関節軟骨の恒常性の維持に影響を与える同遺伝子多型が歯根膜の機能にも影響を与える可能性は高いと考えられる。そこで我々は、PLAP-1 遺伝子多型が歯根膜細胞の機能に如何に影響を及ぼし得るかについて検討を行った。

PLAP-1 遺伝子多型が歯根膜細胞の硬組織形成細胞への分化に及ぼす影響

本研究では、日本人において最も保有率の高い N 末端のアスパラギン酸の連続配列数が 13 個である D13 型 PLAP-1 と、変形性関節症の発症リスクが最も高い D14 型 PLAP-1 に注目した。はじめに、D13 型、D14 型 PLAP-1 安定発現歯根膜細胞株の樹立を行った。作製したこ

れらの安定発現株を石灰化誘導培地で長期培養した結果、D14 型 PLAP-1 安定発現株において、D13 型 PLAP-1 安定発現株と比較した際に、有意なアルカリフォスファターゼ (ALPase) 活性の低下、石灰化ノジュール形成能の抑制が認められた。さらに、これらの安定発現株を BMP-2 で刺激したところ、D14 型 PLAP-1 安定発現株において有意な ALPase 活性の抑制が認められた。以上の結果から、D14 型 PLAP-1 は D13 型 PLAP-1 と比較して、歯根膜細胞の硬組織形成・分化、特に BMP-2 誘導性の分化をより強く抑制することが明らかとなった。

PLAP-1 遺伝子多型が BMP-2 誘導性のシグナル伝達に及ぼす影響

BMP-2 が受容体に結合すると、Smad1/5/8 がリン酸化される。リン酸化を受けたこれらの分子は Smad4 と複合体を形成した後に核内へ移行し、標的遺伝子に作用する。D14 型 PLAP-1 安定発現株において有意に BMP-2 誘導性の細胞分化が抑制された理由を検討するため、BMP-2 刺激によって誘導されるシグナルの解析を行った。解析の結果、D14 型 PLAP-1 は D13 型 PLAP-1 と比較して、Smad1/5/8 のリン酸化を強く抑制することが明らかとなった。さらに D13 型、D14 型 PLAP-1 と BMP-2 の結合能をプルダウン法によって検討した結果、D14 型 PLAP-1 は D13 型 PLAP-1 よりも強く BMP-2 と結合することが示された。すなわち、D13 型 PLAP-1 と比較した際、D14 型 PLAP-1 は BMP-2 とよ

* 大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 (口腔治療学教室)

本総説の一部内容は第 53 回日本歯周病学会春季学術大会および第 54 回日本歯周病学会春季学術大会にて発表した。本研究は JSPS 科研費 23890109,25862047 の助成を受けたものである。

り強く結合することで BMP-2 が受容体に結合することを阻害し、その結果、歯根膜細胞の BMP-2 誘導性硬組織形成・分化が有意に抑制されることが示唆された。

おわりに

歯周組織が破壊されると、同組織中に BMP-2, TGF- β といったサイトカインが分泌されるものと想定される。D14 型 PLAP-1 は、これらのサイトカインの機能を過度に抑制するために、同型 PLAP-1 が存在する環境下では十分な組織再生が行われない可能性があり、歯周組織の恒常性が破綻しやすくなるものと考えられる(図 1)。

本研究により、PLAP-1 遺伝子多型が、歯周病の疾患感受性に影響を与える可能性が示された。すなわち、

個人の持つ PLAP-1 の遺伝子多型を調べることで、歯周病の疾患感受性を判定することができる可能性が示唆された。現在、歯周病の中でも特にその遺伝的背景が歯周病の発症・進行に大きく影響すると考えられている侵襲性歯周炎患者を対象として、同患者の PLAP-1 遺伝子多型を解析中である。本研究成果により将来的には、新規の歯周病感受性診断法の開発、さらには疾患感受性に応じた個別化医療の開発が期待できると考える。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、多大なる御協力と御助言を頂いた大阪大学大学院歯学研究科口腔治療学教室の教員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Yamada S, Tomoeda M, Ozawa Y, Yoneda S, Terashima Y, Ikezawa K, Ikegawa S, Saito M, Toyosawa S, Murakami S. (2007): PLAP-1/asporin, a novel negative regulator of periodontal ligament mineralization. *J Biol Chem*, **282**, 23070-80.
- 2) Tomoeda M, Yamada S, Shirai H, Ozawa Y, Yanagita M, Murakami S. (2008): PLAP-1/asporin inhibits activation of BMP receptor via its leucine-rich repeat motif. *Biochem Biophys Res Commun*, **371**, 191-6.
- 3) Kizawa H, Kou I, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y, Fukuda A, Mabuchi A, Kotani A, Kawakami A, Yamamoto S, Uchida A, Nakamura K, Notoya K, Nakamura Y, Ikegawa S. (2005): An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet*, **37**, 138-44.

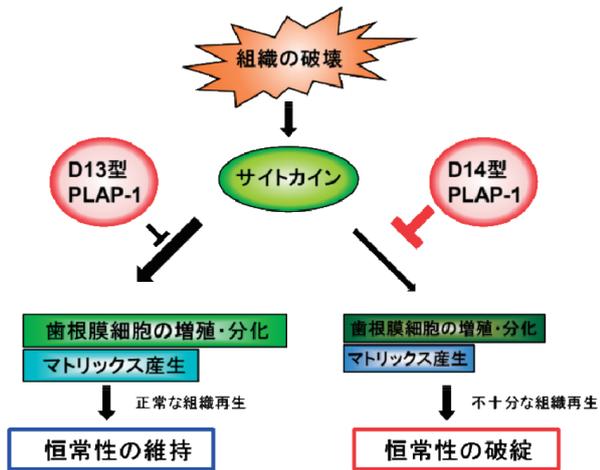


図 1 PLAP-1 遺伝子多型の歯根膜における機能的差異 (仮説)