

論 文 要 旨

区 分	甲	氏名	廣瀬 陽菜	Ⓔ
-----	---	----	-------	---

Sphingosine-1-phosphate receptor 1-mediated odontogenic differentiation of
mouse apical papilla-derived stem cells

S1PR1 受容体を介したマウス歯乳頭由来幹細胞の象牙芽細胞分化促進

研究目的

本研究では、骨形成作用、間葉系幹細胞の骨芽細胞分化作用を有するスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)の歯内療法領域への応用として再生歯内療法を想定し、歯根未完成ラット根尖部、象牙質-歯髄複合体における S1P 受容体の分布、S1P がマウス不死化歯乳頭由来幹細胞株(iSCAP)の象牙芽細胞分化に及ぼす影響について検討した。

材料および方法

ラット下顎第一臼歯近心根の根尖部、象牙質-歯髄複合体において S1P 受容体である S1PR1、S1PR2 の免疫組織化学染色を実施した。象牙芽細胞分化誘導培地下で iSCAP に S1P および bone morphogenetic protein (BMP)-9 を添加、採取した mRNA、上清により、S1PR1、S1PR2 の発現と象牙芽細胞分化マーカー発現を qRT-PCR 法、ELISA 法で評価した。S1PR1 シグナルの関与を解明するため、S1PR1 阻害薬 W146 を用いた。石灰化および脂肪滴形成は、Alizarin red S、Oil red O 染色を行い、定量化した。

結 果

ラット根尖付近の歯乳頭由来幹細胞存在部位および象牙質と歯髄の境界面すなわち象牙芽細胞存在部位に S1PR1 陽性細胞が多く発現していた。iSCAP の象牙芽細胞分化に際して、S1P および BMP-9 による象牙芽細胞分化マーカー mRNA 発現増加、分泌タンパク質発現増加を見出し、このうち S1P による作用には、S1PR1 シグナルが関与していた。BMP-9 の象牙芽細胞分化促進は、S1PR1 シグナル非依存性であった。また、S1P の添加により、iSCAP の石灰化促進、脂肪細胞分化抑制が認められ、この作用にも S1PR1 が関与することが示された。

考 察

本研究により、S1P/S1PR1 シグナルが iSCAP の象牙芽細胞分化を促進する可能性が示唆された。一方、BMP-9 による象牙芽細胞分化促進、石灰化促進作用は S1PR1 シグナルとは異なる経路により制御される可能性が考えられた。また、S1P/S1PR1 を介した iSCAP の脂肪細胞分化抑制作用が示唆されたが、BMP-9 は脂肪細胞分化には関与しないと考えられた。

結 論

本研究により明らかとなった S1P/S1PR シグナルを介した歯乳頭由来幹細胞の象牙芽細胞分化促進機構は、S1PR1 を標的とした新たな再生歯内療法の開発につながる可能性がある。

