

1 口腔組織再生医学研究班

1-1 口腔組織の分化・誘導に関する研究グループ

1-1-1 口腔組織の再生に関与する遺伝子の探索と組織再生への応用

<研究概要>

組織再生，病態に関連する遺伝子の探索は再生医学の発展に貢献できると考えられる。ヒト歯肉線維芽細胞への炎症性サイトカイン TNF- α の刺激によって，PA 活性を作用時間および作用量に依存して上昇させ，また TNF- α は，ホスホリパーゼ C 消化したヒト歯肉由来線維芽細胞から遊離される PA 活性，すなわち uPA 受容体(uPAR)結合性 PA 活性を増大させた。さらにヒト歯肉線維芽細胞の uPA および uPAR の mRNA 量は，TNF- α 刺激によって増大していた。これらことから uPA および uPAR の遺伝子発現を促進することで産生量を増大させて PA/プラスミン系を促進し，歯肉組織の炎症や結合組織の破壊に深く関わっていることが明らかになった。

歯根膜細胞では咬合咀嚼モデルとして機械的ストレスを刺激し，GeneChip を用いて遺伝子発現変化をモニターし，STAT 関連遺伝子群，serine/threonine kinase 情報伝達系，voltage-gated Na channel，Ca²⁺ channel 依存性情報伝達系，など種々の関連遺伝子が発現変動することを見いだした。また，細胞間/細胞外基質間相互作用関連因子，細胞骨格調節性機械的ストレス誘導性因子 deleted in liver cancer 1 の発現がみられた。

ヒト歯肉上皮から歯肉上皮細胞を培養し，歯肉線維芽細胞とともに mRNA を回収し，約 8500 遺伝子の cDNA マイクロアレイを用いて，両細胞に優位に発現している遺伝子 keratin,desmocollin (上皮細胞); vimentin, gp130(歯肉線維芽細胞)の同定を行った。また，cDNA マイクロアレイ解析の結果，歯根膜細胞への歯周病原菌内毒素の刺激によって galectin-9 遺伝子の発現が促進されることを見出した。さらに，ヒトセメント芽細胞における骨組織誘導培地で発現が上昇する遺伝子を遺伝子差別化法により特定した。

本研究では口腔領域の種々の細胞について半網羅的に解析を試み，再生医療に役立つ興味深い遺伝子が探索できた。

<得られた知見>

歯周組織は複数の組織細胞が細胞相互作用を発揮して，恒常性を維持している。当然ながら病態の進行，組織再生時においても各組織細胞における特異的細胞機能を明らかにすることは再生医療を考慮したとき重要な課題である。本研究では，GeneChip 解析，遺伝子差別化法といった先進技術を応用して，これまで明らかにされていなかった機械的ストレス応答性に関与する種々の遺伝子を同定することができた。とくに歯根膜細胞における galectin-9，ヒトセメント芽細胞の硬組織形成の誘導で発現上昇する thrombospondin 1，IGF-dependent IGF binding protein 4 protease，fibroblast growth factor 7 遺伝子は，組織再生に有用な遺伝子として期待される。