

論文内容要旨

題目

Fibroblast growth factor 2 suppresses the expression of C-C motif chemokine 11 through the c-Jun N-terminal kinase pathway in human dental pulp-derived mesenchymal stem cells

(FGF2はヒト歯髄由来間葉系幹細胞においてJNK経路を介してCCL11の発現を抑制する)

著者 黒厚子 璃佳 (小児歯科学分野)

内容要旨

【目的】 Fibroblast growth factor 2 (FGF2)は、歯髄組織において歯髄細胞の増殖促進や血管新生に関わることは知られているが、歯髄組織における役割にはいまだ不明な点が多い。本研究では、歯髄由来間葉系幹細胞株を用いて FGF2 による炎症性サイトカイン遺伝子発現への影響とその分子制御機構を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】 乳歯歯髄組織より樹立した細胞株 SDP11 細胞に FGF2 を投与し、変動する炎症性サイトカインの遺伝子発現解析を行った。C-C Motif Chemokine Ligand 11 (CCL11)の発現は、時間経過および濃度検定による遺伝子発現の変化を解析した。さらに、細胞内シグナル伝達経路を明らかにするために、FGF レセプター (FGFR) の阻害剤及びシグナル伝達経路の各種阻害剤の刺激を行い遺伝子発現、タンパク質発現について解析を行った。なお、本研究は徳島大学臨床研究審査委員会の承認 (受付番号 1799) を得て実施した。

【結果】 SDP11細胞にFGF2を投与すると、48種のサイトカイン遺伝子の発現変動が観察された。このうちCCL11の発現が最も抑制され、この発現制御は時間および濃度依存的であった。FGF2によるCCL11の発現抑制はFGFR阻害剤で阻止されたことからFGFRを介していることが明らかとなった。さらに、SDP11細胞においてFGF2刺激によってMAPKシグナル伝達経路の下流分子であるp38MAPK, ERK1/2, JNKが活性化され、それぞれの阻害剤のうちJNK阻害剤投与群でのみ、FGF2によるCCL11の発現抑制が阻害されることが明らかとなった。

【考察】 FGF2 は歯髄細胞において炎症性サイトカインの遺伝子発現を変化させ、さらにCCL11の発現が時間や濃度依存性だったことから、FGF2は炎症から始まる病態と組織再生の過程において、状況に応じて多様な細胞を指揮する可能性が示唆され、歯髄組織の恒常性や歯髄再生においても有利に働くことが示唆された。本研究は、歯髄幹細胞における FGF2 による CCL11 の発現抑制に FGF2/FGFR/JNK 経路が関与している可能性を示すもので、FGF2 による歯髄組織再生の分子メカニズム解明に貢献する知見を得たと考える。