

## 機械的刺激を加えたときの歯根膜細胞によるケモカイン 発現・産生の動態とその細胞内シグナル伝達機構の解明

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻  
発生発達成育学講座 歯科矯正学分野

前田 綾

平成15年の4月、私は医歯学総合研究科に入学し、当時の指導教授であった伊藤学而教授（現名誉教授）のご指導により、口腔生化学分野において矯正学に関する基礎的研究を始めることになりました。その後、口腔生化学分野の松口教授や同分野の先生方ならびに歯科矯正学分野の宮脇教授はじめ同分野の先生方のご指導のもと、「機械的刺激を加えたときの歯根膜細胞によるケモカイン発現・産生の動態とその細胞内シグナル伝達機構の解明」という課題で研究を行い、平成19年の春、無事に学位を取得して、大学院を修了しました。修了が決まったときは喜びと充実感でいっぱいでした。しかし、修了後、これからどのように研究を続けていけばよいか、不安が生じてきたのを覚えています。できることなら学位論文を発展させた研究を続けたいと考えていた矢先、大工原先生のご厚意による奨学寄附金研究助成制度があることを知りました。大学院生や若手研究者にとって、応募資格の制限などから研究補助金を取得する機会は少なく、いままで行ってきた研究を続けることは簡単なことではありません。そこで、奨学寄附金研究助成に応募したところ、幸運にも取得することができ、引き続き研究を行うことができました。本研究助成制度は、私のような若手研究者にとって非常に心強いものであり、このような機会を与えていただいたことに深く感謝いたします。

### 研究概要

【目的】ケモカインは白血球遊走作用をもつサイトカインの一種で、一般的に炎症時にIL-1やTNF- $\alpha$ 等のサイトカインによって誘導される。最近、ケモカインは矯正力による歯周組織のリモデリングへの関与について注目されており、矯正力負荷時の動態が報告されている。本研究では、未解明である機械的刺激による

ヒト歯根膜細胞のケモカイン発現産生の動態とIL-1 $\beta$ との関連および細胞内シグナル伝達機構について調べた。

【資料および方法】ヒト歯根膜を継代培養した歯根膜細胞に圧力(10 g/cm<sup>2</sup>, 20 min)とずり応力(0.6 Pa, 30 min)を負荷したときのケモカイン(IL-8, MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MCP-1)とIL-1 $\beta$ のmRNA発現量を定量的PCR法で、タンパク産生量をELISA法で解析した。また、圧力による歯根膜細胞のMAPキナーゼのリン酸化とI $\kappa$ Bタンパク量についてWestern blot法で解析した。さらに抗IL-1 $\beta$ 中和抗体、MAPキナーゼ阻害剤およびNF- $\kappa$ B阻害剤前投与が圧力によるケモカイン誘導に及ぼす影響を定量的PCR法で解析した。

【結果】機械的刺激により歯根膜細胞のIL-8 mRNA発現とタンパク産生は増加したが、MIP-1 $\alpha$ 、RANTES、MCP-1およびIL-1 $\beta$ は増加しなかった。また、圧力により歯根膜細胞のMAPキナーゼのリン酸化は上昇したが、I $\kappa$ Bのタンパク量は変化しなかった。さらに、抗IL-1 $\beta$ 中和抗体もしくはMAPキナーゼ阻害剤を前投与するとIL-8 mRNAの発現は減少したが、NF- $\kappa$ B阻害剤の前投与では変化しなかった。

【考察と結論】機械的刺激による歯根膜細胞のIL-8のmRNA発現およびタンパク産生にはIL-1 $\beta$ の構成的な存在が必要で、MAPキナーゼシグナル伝達系を介していることが示唆された。また、ケモカインの中でもIL-8は機械的刺激による早期の歯周組織のリモデリングに関与する可能性が示唆された。

引き続き、機械的刺激を加えたときの歯根膜細胞によるIL-8の発現産生にIL-1 $\beta$ がどのように関わっているかを調べるため、IL-1 $\beta$ 中和抗体前投与後の機械的刺激による歯根膜細胞のMAPキナーゼリン酸化とI $\kappa$ Bタンパク量変化をWestern blot法で解析中である。