

$10^{10}\text{M} \sim 10^5\text{M}$ の Dex は KCl による収縮張力と $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇を濃度依存性に減少させた。

(3) 細胞外 Ca^{2+} が無い状態で, Dex がアドレナリン, カフェイン, ヒスタミンによる収縮張力と $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化に及ぼす影響

舌動脈および肺動脈血管平滑筋に対して, Dex はアドレナリンとヒスタミンによる収縮張力と $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇を濃度依存性に減少させたが, カフェインによる収縮張力と $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇に影響はみられなかった。

考察及びまとめ

- (1) 各濃度の Dex において, 脱分極刺激 (KCl) の収縮に対しては促進作用が示され, 受容体刺激 (アドレナリン) の収縮に対しては抑制をもつことが示された。KCl 刺激に対する促進作用を今後検討する予定である。
- (2) Dex は細胞外 Ca^{2+} の細胞内への流入機構である受容体活性化 Ca^{2+} チャネル (RACC) および細胞内カルシウムストアから細胞内への Ca^{2+} 放出機構であるイノシトール-1,4,5-三リン酸 (IP3) 刺激による Ca^{2+} 放出系 (IICR) を抑制し, Ca^{2+} 誘導性 Ca^{2+} 放出系 (CICR) は抑制しないことが示唆された。

3. 歯周靭帯由来未分化間葉系細胞による口腔領域末梢神経再生機構の解明

Elucidation of molecular mechanism underlying peripheral nerve regeneration in injured periodontal ligament (PDL) promoted by undifferentiated mesenchymal cells derived from PDL tissue

○太田麻衣子, 佐藤 健一, 石崎 明*, 帖佐 直幸*, 客本 齊子*, 加茂 政晴*, 城 茂治**

岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座歯科麻酔学分野, 岩手医科大学生化学講座細胞情報科学分野*, 岩手医科大学歯学部補綴・インプラント学講座摂食嚥下口腔リハビリテーション学分野**

研究背景と目的: 下歯槽神経など末梢神経の組織障害によって知覚神経麻痺・知覚過敏・知覚減退・異感覚と錯感覚等の症状が起きた際の治

療法として, 薬物療法・理学療法・神経節ブロックなどの治療法があるものの, その根治を目指した治療法の確立はなされていない。また, 神経組織損傷後の再生には複雑な生体反応が関与していると考えられているが, 細胞分子生物学的レベルでの再生メカニズムについては不明な点が多い。一方, 最近になり神経細胞の再生機構には周囲に存在する未分化間葉系細胞と神経細胞との相互作用が存在することが明らかにされつつある^{1,2)}。加えて, Bohnらは, ラットのオトガイ神経損傷モデルにおいてヒト歯周靭帯由来細胞の受傷部への投与が治癒促進的に働いたことを報告している³⁾。また, とくに歯周靭帯中の未分化間葉系細胞が, 歯周靭帯に終末部を配する知覚神経細胞に働き, その再生に関わる可能性が考えられるが, その詳細は明らかとされていない。本研究により, 歯周靭帯由来細胞が炎症性環境下においてどのような分子メカニズムで口腔領域末梢神経の再生に関わるのかを明らかとし, 口腔領域末梢神経組織再生療法開発のための分子基盤を構築したい。

- 参考文献: 1) Takeda & Xu: PLoS One 2015; 10: e0135111.
2) Yang et al.: Biomaterials 2015; 63: 177-188.
3) Bohn et al.: Neural Regen Res 2013; 8: 2827-2837

実験方法:

- 1) 歯周靭帯由来細胞を炎症性サイトカインあるいは組織修復性サイトカインで刺激し, ラット歯周靭帯由来未分化間葉系細胞 SCDC2 における神経組織再生に関わるニューロトロフィンの発現変化を RT-qPCR 法や ELISA 法により調査した。
- 2) 炎症性サイトカインあるいは組織修復性サイトカインが SCDC2 細胞においてどのような細胞内シグナルを介してニューロトロフィンの発現変化に関わるかについて, 各種シグナル阻害剤を利用し western blotting 法や immunocytochemistry 法を用いて調査した。

結果:

- 1) 組織修復性サイトカイン TGF- β 1 にて SCDC2 細胞を刺激し, ニューロトロフィンである nerve growth factor (NGF) の発現量を qRT-PCR 法にて調査したところ, 有意にその

発現量が増加した。また、この TGF- β 1 による NGF の発現促進効果は、IL-1 β や TNF- α にて部分的に解除された。

2) TGF- β 1 の刺激により、SCDC2 細胞において Smad2/3 や p38 MAPK のリン酸化が誘導されることが明らかとなった。加えて、TGF- β 1 による NGF 発現促進効果は Smad3 阻害剤や p38 MAPK 阻害剤で解除された。

3) TGF- β 1 による Smad2/3 のリン酸化誘導効果は、IL-1 β や TNF- α による刺激で減弱された。
考察：

1) 歯周靭帯中の未分化間葉系細胞では、炎症巣にホーミングする好中球やマクロファージが分泌する TGF- β 1 の刺激により、Smad2/3 ならびに p38 MAPK 依存的に NGF の発現が促進されることが示唆された。

2) 炎症性サイトカインは Smad2/3 の活性化を阻害することにより、TGF- β 1 による NGF 発現促進効果を減弱することが示唆された。また、このことから、歯周靭帯中の未分化間葉系細胞に対する炎症性サイトカインからの刺激を減弱すれば、歯周靭帯に終末部を置く知覚神経の再生が促進されることが期待された。加えて、歯周靭帯由来間葉系細胞を神経損傷部位に移植することで神経組織の再生を促す細胞治療の実現のためには、移植前にこの細胞を TGF- β 1 により刺激しておくこと、また、移植後の炎症性サイトカインからの刺激を減弱するための措置を講じておくことが重要であると考えられた。

3) 炎症性サイトカインが p38 MAPK の活性化を阻害することにより、TGF- β 1 による NGF 発現促進効果を減弱するかどうかについて現在調査中である。

4) TGF- β 1 にて刺激した SCDC2 細胞とラット神経堤組織由来細胞 PC12 (NGF 刺激による神経細胞分化モデルとして確立されている細胞株) との共培養系により、PC12 細胞の神経突起の伸長が認められるかどうかについて、現在調査中である。