

[最近のトピックス]

アディポネクチンによる象牙質再生

安田 善之, 斎藤 隆史

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系 歯蝕制御治療学分野

Yoshiyuki YASUDA, Takashi SAITO

Division of Clinical Cariology and Endodontology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

健全な歯髄組織が偶発的に露髄した際、安易に抜髄はせず極力歯髄を保護する目的で歯髄保存療法を行うのが望ましい。これは、歯髄喪失が機械的脆弱化による歯の破折、根管治療の不確実性による根尖性歯周炎の罹患、歯の感覚機能の喪失、歯蝕抵抗性の低下や修復組織形成能の喪失などに繋がるためである。したがって、歯髄保存療法が歯を口腔内に永く保存するためには重要であることに異論の余地はない。

深在性歯蝕に対して古くから覆髄治療が試みられ、主にDycalなどの水酸化カルシウム製剤が使用されてきた。しかし水酸化カルシウムは高アルカリ性であるため、歯髄に持続的な炎症反応を引き起こす。さらには不均一な修復象牙質が形成されるため再感染の危険性が懸念されている。実際に水酸化カルシウム製剤を用いた覆髄の臨床成績は必ずしも満足できるものではないため、改善する余地は多い。こうした背景のもと、象牙質・歯髄複合体の自己修復能力を最大限に利用して積極的に象牙質形成を誘導し、かつ生体親和性の高い歯髄保存療法剤の開発が望まれる。

アディポネクチンは脂肪細胞に特異的に発現しているホルモンで、インスリン感受性を亢進させることで血糖値の調節において重要な役割を果たす¹⁾。その作用は、筋肉と肝臓にそれぞれ著明に発現しているアディポネクチン受容体1 (AR1) および2 (AR2) を介して、AMP-activated protein kinase (AMPK) やPeroxisome proliferators-activated receptor alpha (PPAR α) を活性化し脂肪酸の酸化やグルコースの取り込みを促進することによる²⁾。近年、アディポネクチンとAR1が骨芽細胞にも発現し、その増殖や分化を促進することが報告された^{3,4)}。そこでわれわれは、アディポネクチンの細胞分化促進作用に着目し、新規の歯髄保存療法剤としての有用性を検討する上で、象牙芽細胞前駆細胞 (MDPC-23) にお

けるアディポネクチンの機能を調べた⁵⁾。結果、アディポネクチン、AR1とAR2のいずれの発現もMDPC-23において認められた (図)。培地中へのアディポネクチン (10 μ g/ml) 添加によりMDPC-23の細胞増殖およびALP活性はコントロールに比べて有意に促進され、また骨形成関連遺伝子であるオステオカルシンやオステオポンチンの発現の増加がみられた。さらに、アディポネクチン (10 μ g/ml) 添加により8日後の石灰化結節の形成も有意に促進された。アディポネクチンによる細胞分化促進作用は、Mitogen-activated protein (MAP) キナーゼ阻害剤であるSB20358やSP600125の前処理により抑制されたことから、p38とJNKのシグナル伝達系が関与することが明らかとなった。以上の知見より、アディポネクチンはMAPキナーゼカスケードを介して象牙芽細胞への分化を亢進する働きがあり、将来的に歯髄保存療法剤としての臨床応用が期待できる。

参考文献

- 1) Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Schere PE. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7, 947-953, 2001.
- 2) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423, 762-769, 2003.
- 3) Berner HS, Lyngstadaas A, Spahr M, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-

forming cells. Bone 35, 842–849, 2004.

- 4) Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. Exp Cell Res 309, 99–109, 2005.
- 5) 安田善之, 川守田暢, 泉川昌宣, 斎藤隆史. アディポネクチンによる象牙芽細胞前駆細胞の細胞分化および石灰化促進. 日本歯科保存学雑誌50(6):印刷中

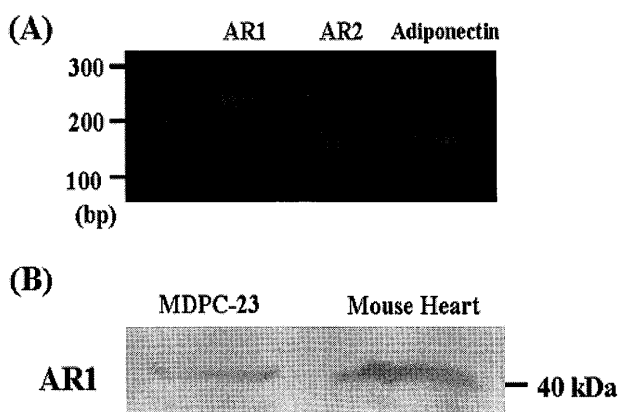


図 マウス象牙芽細胞様細胞 (MDPC-23) におけるアディポネクチンとその受容体であるAR1とAR2の遺伝子発現 (A), AR1のタンパク質発現 (B)