

## [最近のトピックス]

## FGF-2 が歯根膜由来細胞による血管新生に及ぼす影響

白井 要, 古市 保志

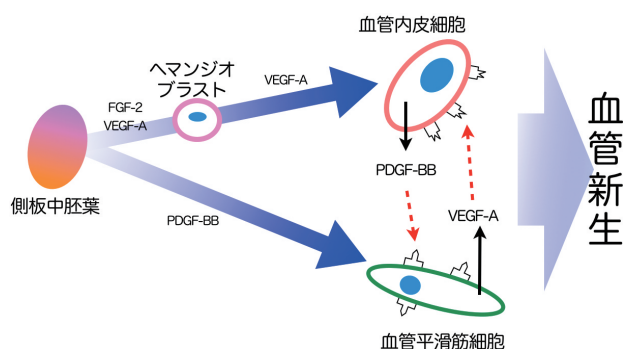
口腔機能修復・再建学系 歯周歯内治療学分野

歯周病とは、歯を支える歯周組織に原発し歯周組織を破壊し喪失させる疾患である。また、成人期における歯の喪失の最も大きな原因となっている。Löeらは、歯周病の原因が細菌性プラークであることを報告した<sup>1</sup>。歯周病治療の目的は、感染源であるプラークを除去することによって歯周病の再発・進行を防ぎ口腔内の健康を維持することである。しかし、1度失われた歯周組織を再生し、機能的かつ審美的に健康な歯周組織に戻すことは困難である。そこで、さまざまな歯周組織再生療法が開発され、臨床応用されている。歯周組織再生療法は、組織再生誘導法（GTR法）、エナメルマトリックス蛋白を用いた方法（EMD法）、骨移植法などさまざまな方法があるが、近年は塩基性線維芽細胞増殖因子（Fibroblast Growth Factor-2：FGF-2）も臨床に用いられようとしている。歯周組織再生療法では外科手術を伴うことから、創傷治癒過程において血液供給は必須で、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞からなる血管構成細胞による血管新生は不可欠である。そこで、血管新生促進因子として知られているFGF-2が歯周組織の治癒促進に貢献する可能性がある。血管新生は、多段階の過程を経て複数の因子により相互的かつ階層をもって制御されていることが明らかとなっている（図）。側板中胚葉からヘマンジオブラストへの分化・運命決定は血管内皮成長因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF-A）と、FGF-2により決まり、VEGF-Aはその後血管内皮細胞分化に関与することが報告されている<sup>2</sup>。さらに、FGF-2も血管新生促進因子であり、血管内皮細胞にはFGF受容体が存在し、FGF-2は血管新生に必要な不可欠な因子であることも明らかにされている<sup>3</sup>。血管新生の段階で血管内皮細胞が集団化すると、引き続き中胚葉から血管平滑筋細胞が誘導される。血管平滑筋細胞は血小板由来増殖因子（Platelet-derived Growth Factor-BB：PDGF-BB）により細胞分化・増殖が促進する<sup>4</sup>。そして、血管内皮細胞から分泌したPDGF-BBにより血管平滑筋細胞が増殖し、血管平滑筋細胞が分泌するVEGF-Aにより血管内皮細胞がさらに増殖し血管新生が起こる<sup>5</sup>。このよ

うに、VEGF-AとPDGF-BBによる細胞間でのパラクライン効果により血管構成細胞は互いに作用することが示唆される（図）。われわれは、ブタ歯根膜由来細胞株が血管内皮細胞と血管平滑筋細胞マーカーを同時に発現し、FGF-2により血管内皮細胞様細胞に分化することを報告した<sup>6</sup>。しかし、FGF-2が、未分化細胞において血管内皮細胞分化と血管平滑筋細胞分化を促進し、パラクライン効果により血管新生を促進するかは明らかでない。創傷治癒過程での血管新生に関与するサイトカインが歯根膜由来未分化細胞に及ぼす機構を調べることは歯周組織再生療法に有用である。今後は、ヒト歯根膜由来未分化細胞がFGF-2により血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に分化するか、また、FGF-2が歯根膜由来細胞の血管新生を促進するか検討することを予定している。

## 参考文献

1. Löe H, et al. 1965 J Periodontol ; 36 : 117-197.
2. Risau W, et al. 1997 Nature ; 386 : 671-674.
3. Flamme I, et al. 1992 Development ; 116 : 435-439.
4. Owens GK, et al. 2003 Physiol Rev ; 84 : 767-801.
5. Wyler M, et al. 2010 PLoS One ; 24 : e14107.
6. Shirai K, et al. 2009 J Periodontal Res ; 29 : 238-247.



図：血管構成細胞分化とパラクライン効果による血管新生