

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔科学専攻 4年

小児歯科学分野 杉本 明日菜

研究課題名 細胞外圧による間葉系幹細胞の分化運命決定メカニズムの解明

1. 研究目的と成果内容

生体内の組織は細胞外環境のバランスにより恒常性が維持されており、そのバランスの崩壊により様々な病態を呈する。細胞外圧もそうした因子の1つであり、このことは宇宙空間での骨量減少や運動負荷による骨形成促進、さらに、歯においては咬合圧・切削圧によって修復象牙質が形成されることから明らかである。このことから圧は間葉系幹細胞の分化運命決定にとっても重要な役割を担っていることがいわれてきた。しかし、その分子制御機構については不明な点が多い。そこで、本研究では静水圧負荷刺激によって間葉系幹細胞から骨芽細胞を効率良く分化させ得る条件とそこに関わる分子を明らかにすることで、その分子制御機構を応用した間葉系幹細胞から骨系統細胞への新規の分化誘導法を開発することとした。

今回0~0.03MPaまでの任意の圧を付与できる加圧培養装置を独自に作成し、装置内で正常ヒト間葉系幹細胞および間葉系幹細胞株を培養した。さらに、動物モデルとしてメダカを飼育した。遺伝子やタンパク質発現、組織染色法や免疫組織化学染色法を用いてその影響を解析し、また、遺伝子発現阻害方法として siRNA 法を用い、さらに、低分子化合物による標的分子の活性と阻害を行った。

その結果、0.01MPaの圧が間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化を促進させ、その分化促進にピエゾ型機械受容イオンチャネル1 (PIEZO1) が関与していることを見出した。加えて、PIEZO1はその下流でRasを介しERKやp38を活性化しBMP2の発現を誘導することを明らかにした。また、メダカを用いた*in vivo*モデルによる解析においても尾骨の石灰化にPIEZO1の関与が示唆された。

本研究により間葉系幹細胞の加圧刺激による骨芽細胞分化促進機構に PIEZO1 が重要な役割を担っていることが示唆された。さらに PIEZO1 を活性化することで、圧を負荷することなく間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を誘導できることを見出した。このことから PIEZO1 を標的として新規の骨系統細胞の分化誘導法や骨系統疾患の治療標的あるいは歯科領域の薬剤開発に応用できることが示唆された。

2. 自己評価

本研究により、細胞外圧によって PIEZO1 を介して間葉系幹細胞が骨芽細胞へ分化誘導されるという新規の分子機構を明らかにすることができた。さらに、この PIEZO1 を標的とすることで新規の治療法へと応用できる可能性を示唆する結果を得たことで、本研究の意義と有用性が示せたと考える。今後はさらに詳細な分子機構の解明と動物モデルでの検討が必要である。

3. 学会発表

なし

4. 論文

Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells., *Scientific Reports* 7: 17696 (2018), **Asuna Sugimoto**, Aya Miyazaki, Keita Kawarabayashi, Masayuki Shono, Yuki Akazawa, Tomokazu Hasegawa, Kimiko Ueda-Yamaguchi, Takamasa Kitamura, Keigo Yoshizaki, Satoshi Fukumoto and Tsutomu Iwamoto.