研 究 者：神尾　宜昌（所属：日本大学歯学部衛生学教室）

研究題目：脂肪細胞由来サイトカインが歯周疾患に及ぼす影響の解明

目　的：

疫学研究によって歯周疾患とメタボリックシンドロームが関連していることが報告されている（J Dent Res 86：271–275, 2007；J Periodontol 81：512–519, 2010）。しかしながら，メタボリックシンドロームと歯周疾患の分子機構的関連性について不明な点が多く，メタボリックシンドロームが歯周疾患を増悪させるメカニズムを解明することが喫緊の課題となっている。そこで我々は脂肪細胞から分泌されるサイトカイン（アディポカイン）に注目し，メタボリックシンドロームと歯周疾患の関係をアディポカインによる影響で理解するという視点から研究を進めている。本研究ではアディポカインの一種である vaspin に注目した。最近の研究では，肥満者や 2 型糖尿病患者の血中 vaspin 濃度は，健常者と比較して高値であったと報告されている。一方，vaspin は肥満状態でインスリン感受性を高めるという報告もある。したがって，vaspin はメタボリックシンドロームにおいて認められるインスリン抵抗性に対する代償機転として産生されるのではないかと考えられている。本研究では，骨代謝における vaspin の機能を解明する研究の一環として破骨細胞の分化に着目し，vaspin のはたらきの一端を明らかにすることを目的とする。

対象および方法：

マウス破骨細胞前駆細胞（RAW264.7 細胞）を用いて，RANKL 存在下で vaspin で刺激し，破骨細胞分化への影響を検討した。破骨細胞分化能の評価は TRAP 染色陽性で多形核化した細胞（MNSc）をカウントした。また，破骨細胞分化に関与する遺伝子発現状態を Real-time PCR 法を用いて，タンパク質発現量を Western blotting 法を用いて評価した。

結果および考察：

vaspin 非未刺激に比べ，vaspin で刺激際の RANKL 誘導による TRAP 遺伝子の発現は有意に抑制されていた（図 1A）。また，TRAP 染色陽性の MNCs は有意に減少していた（図 1B, C）。

つぎに，破骨細胞分化に必須の転写因子である NFATc1 の発現について調べた。その結果，vaspin の刺激により RANKL 誘導による NFATc1 の遺伝子発現，およびタンパク質の発現が有意に抑制されていた（図 2A, B）。

さらに，破骨細胞の機能の一端を明らかにするためプロトンを産生し酸性環境を作り出すのに関与する carbonic anhydrase II（CAII）のタンパク質発現状態を Western blotting 法を用いて評価した。その結果，vaspin の刺激により CAII タンパク質の発現が抑制されていた（図 3）。

以上の結果から，vaspin は RANKL 存在下で破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化および機能を抑制する因子として機能することが示唆された。

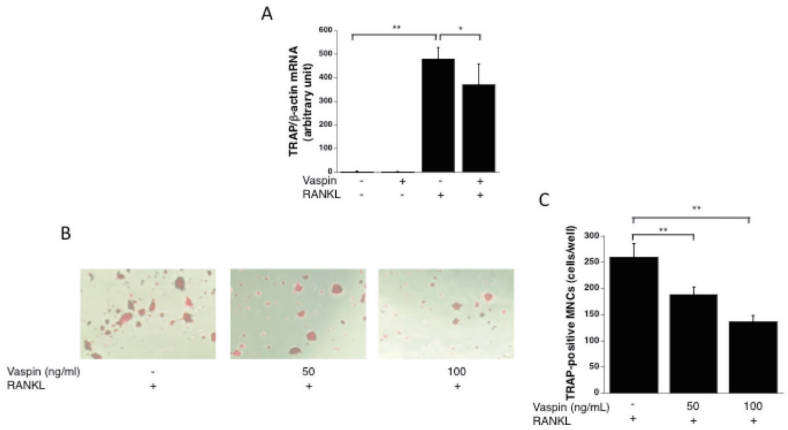
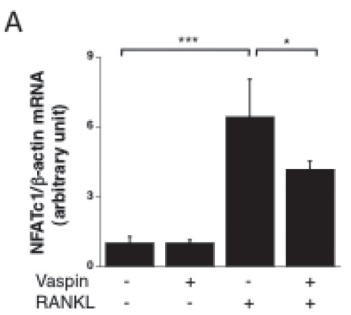


図 1　vaspin 刺激による破骨細胞分化へ与える影響



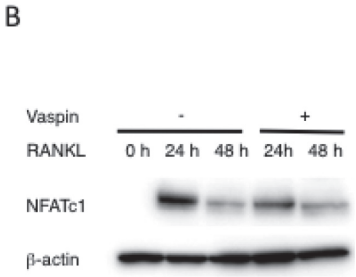


図 2　NFATc1 の発現状態

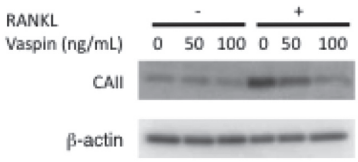


図 3　carbonic anhydrase II の発現状態

成果発表：

第 60 回日本口腔衛生学会総会にて発表予定