

論文審査の結果の要旨

氏名：安川拓也

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Osteogenic gene expression induced by mineral trioxide aggregate via calcium-sensing receptor in murine MC3T3-E1 cells
(骨芽細胞における calcium-sensing receptor を介した mineral trioxide aggregate による骨形成遺伝子発現)

審査委員：(主査) 教授 浅野正岳

(副査) 教授 小木曾文内

教授 鈴木直人

教授 前野正夫

ケイ酸カルシウムを主成分とした歯内療法用セメント mineral trioxide aggregate (MTA) は、生体親和性、辺縁封鎖性および硬組織形成促進作用に優れた材料として知られている。そのため、本セメントの適応範囲も逆根管充填、穿孔封鎖、直接覆髄およびアペキシフィケーションなど多岐にわたっており、これらの高い臨床的有用性を裏付ける基礎的研究は歯内療学分野において重要な研究テーマの一つと考えられている。これまで、MTA から遊離するカルシウムイオン (Ca^{2+}) が各種細胞の遊走、増殖および分化を促進させることが報告されており、本材の生物学的作用と深く関与していることが推察されている。

一方、カルシウム感受性受容体 (calcium-sensing receptor: CaSR) は、副甲状腺細胞膜や腎尿細管上皮に存在する 7 回膜貫通型 G タンパク共役受容体であり、細胞外 Ca^{2+} 濃度の変化を感知し血中 Ca^{2+} 濃度の恒常性維持を担っている。さらに、本受容体は骨芽細胞膜上にも発現しており、細胞外 Ca^{2+} 濃度の上昇を同様な機構で感知し、骨芽細胞の遊走、増殖および分化を促進させることが報告されている。

そこで本研究の著者は、MTA から遊離する Ca^{2+} が CaSR を介して骨芽細胞の分化に影響を及ぼすと考え、MTA 存在下で株化骨芽細胞、MC3T3-E1 細胞を培養し、骨形成関連遺伝子とタンパク発現について *in vitro* で解析した。さらに同条件下における CaSR の発現についても同様な検討を行った。

その結果、以下の結論を得た。

1. MTA 存在下で培養した MC3T3-E1 細胞の細胞数とアルカリフォスファターゼの遺伝子発現は、培養 3 日目で control と比較して有意に上昇した。
2. Runx2, type I collagen および CaSR の遺伝子発現とタンパク発現は MTA 存在下で control より有意に増加した。
3. 本培養系における MTA からの遊離 Ca^{2+} 濃度は経時的に増加し、培養 3 日目で約 2.5 mM まで上昇した。
4. Ca^{2+} キレート剤および CaSR アンタゴニストを添加することによって、MTA 存在下で上昇した Runx2, type I collagen および CaSR の遺伝子発現は control レベルまで減少した。

以上のように、本研究は MTA から遊離する Ca^{2+} は MC3T3-E1 細胞に存在する CaSR の発現を増強させながら本受容体を介して骨形成遺伝子発現を促進させることを示唆している。これは、MTA の生物学的作用に関して新たな知見を得たものであり、歯科保存学ならびに関連歯科臨床分野に寄与するものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められた。

以上

平成 29 年 3 月 8 日