

# 論文内容要旨

氏名 小野 真理子

神経栄養因子は、神経細胞の発生や生存、機能に必須の因子とされてきたが、近年では多くの非神経細胞・組織でその重要な機能が明らかにされてきている。これまで我々は、神経栄養因子のひとつである NT-4 が、エナメル芽細胞の分化に重要な因子であることを明らかにしてきた。今回、神経栄養因子のうち神経成長因子 (NGF) に着目し、NGF の歯原性上皮細胞における役割についての検討を行った。胎生 16.5 日および出生後 1 日齢のマウス歯胚切片を作製し、NGF の高親和性受容体 TrkA と低親和性受容体 p75 の発現を免疫組織学的に解析した。その結果、TrkA はいずれの歯胚発育段階においても発現が認められなかった。一方、p75 は内エナメル上皮および中間層細胞、星状網細胞に発現しており、分化したエナメル芽細胞には p75 の発現は観察されなかった。次に、ラット歯原性上皮由来細胞株 SF2 を用いて、歯原性上皮細胞における NGF の役割について検討を行ったところ、SF2 において、p75 陽性細胞は歯原性上皮細胞の分化マーカーであるアメロブラスチン陽性細胞の周囲の細胞に観察された。また、SF2 細胞を NGF で刺激したところ、経時的に細胞数と、BrdU 陽性細胞数の増加も観察された。NGF の細胞内シグナル伝達経路をウエスタンブロットイング法にて解析した。その結果、NGF で刺激後、ERK1/2 および Src のリン酸化が認められた。そこで、ERK1/2 の上流分子である MEK の阻害剤 U0126 で SF2 細胞を処理したところ、濃度依存的に NGF 誘導性の細胞増殖活性が抑制された。また、p75 過剰発現細胞では、NGF による細胞増殖および ERK1/2 のリン酸化が促進したが、細胞内ドメインを欠失させた p75 変異体過剰発現細胞では、NGF 誘導性の細胞増殖および ERK1/2 のリン酸化が抑制された。以上の結果から、NGF は、p75-ERK1/2 シグナルを介して、歯原性上皮細胞の増殖を促進する因子であることが示唆された。