

圖 1

幹細胞可大分為：(1) 胚胎幹細胞 (ES cell-embryonic stem cell) 及 (2) 組織幹細胞或稱器官幹細胞 (tissue stem cell/ organ stem cell/ 臟器幹細胞(日語))。胚胎幹細胞有能力分化成任何之幹細胞，但在開始器官形成 (organogenesis) 時會消失；組織幹細

胞只能分化成限定之幹細胞 (圖二)。組織幹細胞又可分為兩大類：(a) 生殖幹細胞 (germ line stem cell) 及 (b) 體性幹細胞 (somatic stem cell) (圖二)；

3. 成體幹細胞 (Adult stem cell)：在成人體內存在的組織幹細胞。

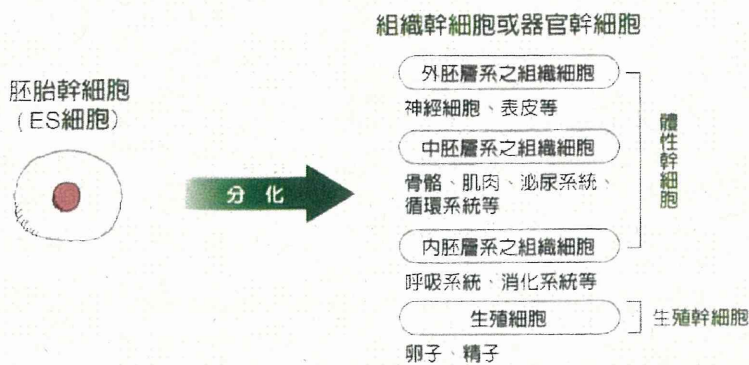


圖 2：胚胎幹細胞有能力分化成任何之幹細胞，而組織幹細胞只能分化成限定之幹細胞

4. 囊胚 (Blastula/ Blastocyst/ 胚盤胞(日語)) : 胚胎的發育會經過三個連續的階段，建構了生物的實體。首先由受精卵或單細胞合子 (zygote) 進行一連串的卵裂 (cleavage) 後，細胞數目快速增加，形成多細胞的空心球體胚胎，稱為「囊胚」。它是由內細胞團 (ICM - inner cell mass)，外包覆滋養層 (trophoblast) 及中空的囊泡構成。囊胚期約

在第6天左右 [註1]，開始著床於子宮內膜 (endometrium)。之後，會進行第二階段的原腸化 (gastrulation)，形成由外、中、內三個胚層組成「原腸胚 (gastrula)」的胚胎。第三階段稱為器官形成 (organogenesis)，產生成體之各器官的始基 (rudiments)，成體的組織構造即由此開始生長發育成為胎兒的形狀 (圖三)。

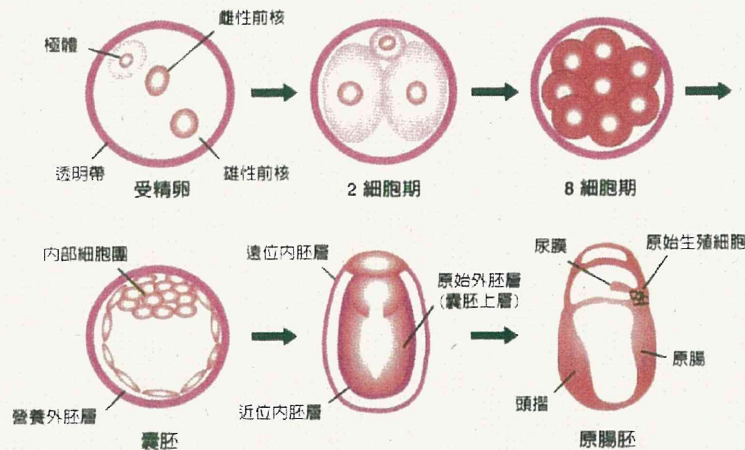


圖 3

5. 全能幹細胞 (Totipotent stem cell) : 受精卵開始分裂初期的幾個細胞 (卵裂子)，這幾個初期分裂的細胞被稱為全能幹細胞 (圖四)。全能幹細胞會繼續分化成兩群，有的往滋養細胞的方向走，有的往胚胎的方向走，每一個都具有分化成完整胚胎及胎盤前身之滋養層的能力。
6. 多(潛)能性幹細胞 (Pluripotent stem cell) : 全能幹細胞若繼續分化會形成囊胚，囊胚內的細胞團之細胞，會分化成為胚胎幹細胞 (ES cell - embryonic stem cell)，再形成胚胎，會像大樹的「主幹」一樣，未來將多

元性地分枝，繁衍成為一棵大樹之所有的枝枝葉葉。囊胚內的細胞團細胞與胚胎幹細胞均屬多(潛)能性幹細胞 (圖四)。

7. 多(塑)能性幹細胞 (Multipotent stem cell) : 胚胎繼續分化，開始分化出成多(塑)能性幹細胞，就像大樹的「次主幹及主枝幹」，例如間質幹細胞 (MSC - mesenchymal stem cell)、造血系統 (hematopoietic) 幹細胞、臍帶血 (umbilical cord) 幹細胞、牙髓 (dental pulp) 幹細胞等。這些幹細胞會製造出某一種細胞的祖細胞或前驅細胞 (progenitor cell)，例如紅血球的祖細胞等。祖細胞

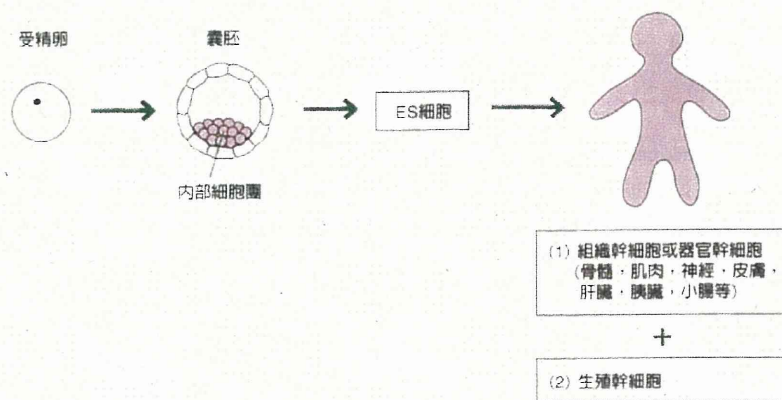


圖 4

只能再分裂幾次，之後，就會形成特定的成熟細胞(圖四)。

8. 人工多能之幹細胞：由人工製造的多能幹細胞。包括由 - (1) 胚胎幹細胞 (ES cell) 培養的多能幹細胞或 (2) 由成體細胞誘導並培養出的多能幹細胞 (如 iPS cell)。由胚胎幹細胞製造的多能幹細胞常引起醫學倫理的爭議。近年來之組織再生或器官再生的研究，大部分均由體細胞誘導並培養出的 iPS 細胞為主，來形成所需之組織甚至器官。

9. 細胞重新編(集)程(式) (Cell reprogramming / 細胞初期化(日語))：將已分化至終點的成體細胞，經過人為的技術，將其變回可分化的多(潛)能性幹細胞。又可稱為「細胞初期化」。

[The reversion of an adult somatic cell which has a restricted differentiation potential, back to a pluripotent state, is known as reprogramming.]

10. 細胞重新編程法 (Cell reprogramming methods/ 細胞初期化法(日語))：目前有四

種方式 - (1) 體細胞核轉移 (SCNT/ Somatic cell nuclear transfer) (2) 體細胞核與胚胎細胞融合 (Cell Fusion) (3) 細胞質溶解 (Cytoplasmic Lysates) (4) 誘導性多能性幹細胞 (iPS cell- induced Pluripotent stem cell) (圖五)。

11. 體細胞核轉移 (Somatic cell nuclear transfer)：以人工去除細胞核的卵子 (只有細胞質) 和體細胞 (非精子) 的雙套染色體，利用人工 (如弱電流方法等) 融合 (fusion) 成一個類似受精卵的細胞。不同於受精卵 (染色體來自兩個個體)，核轉移技術製造出來的後代，會表現出供核者 (染色體來自一個個體) 的性狀。

12. 誘導性多能幹細胞 (iPS cell- induced Pluripotent stem cell)：2006年，日本京都大學山中伸彌教授，率先以四種遺傳因子 (Oct 3/4, Sox2, Kif4 及 c-Myc)，又稱為信息因子 (transcription factor/ 轉寫因子(日語))，透過病毒傳導 (viral transduction)，將成體細胞之 DNA 進行重新編

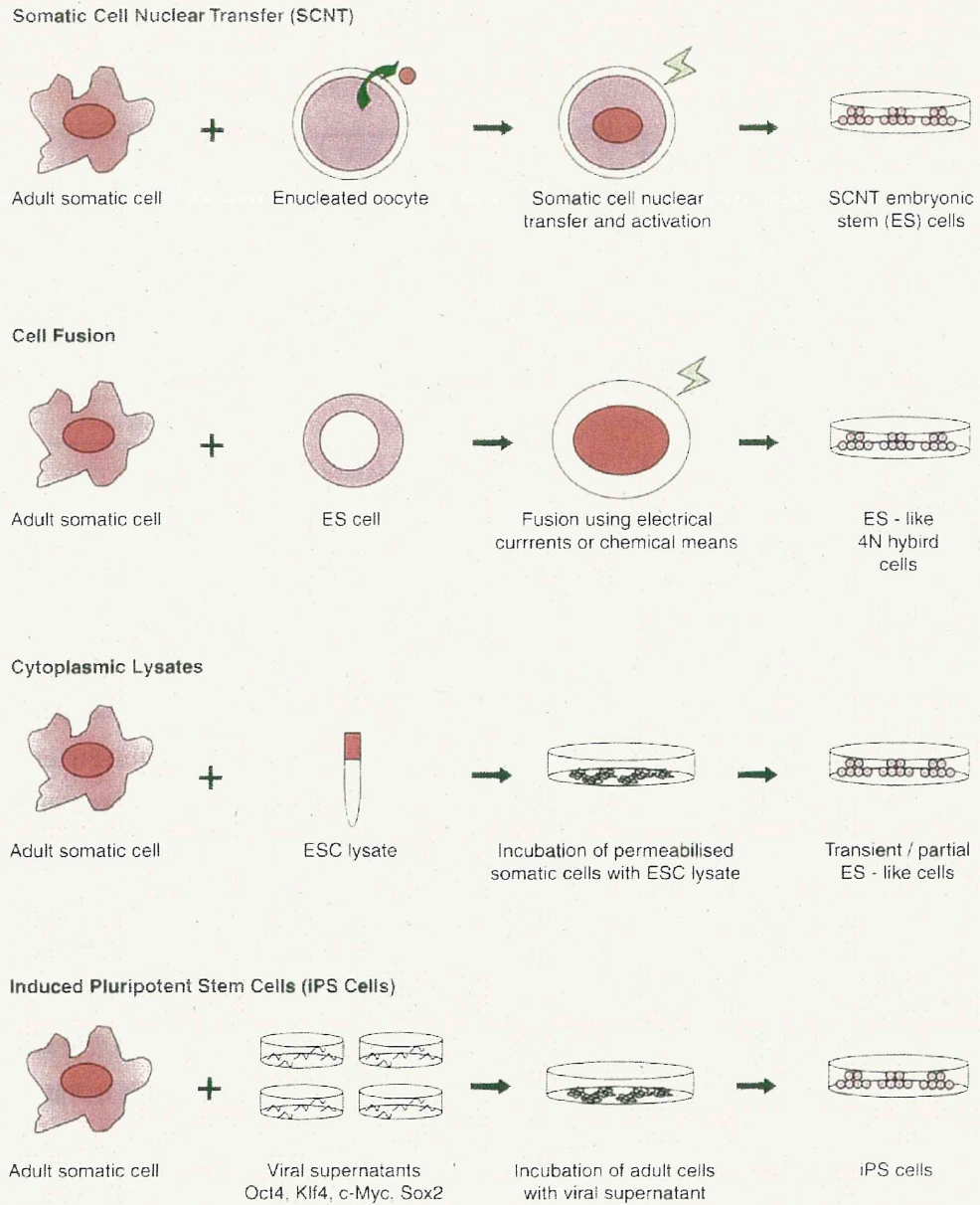


圖 5：細胞重新編程法 (Cell reprogramming methods)

程 (reprogramming)，利用實驗的老鼠皮膚，誘導並培養出多能幹細胞。翌年，又成功地製作出人體的 iPS 細胞。此革命性的突破，開起了再生醫學發展的最新里程碑。

13. 幹細胞移植療法 (Stem cell transplantation therapy)：組織及器官若無法自行修復受損或罹病的部位時，將其組織所構成的幹細胞移植並再生於受損部位的治療方法。目前，以骨髓移植 (造血幹細胞移植)

治療白血病的模式，利用間葉系幹細胞移植於心肌梗塞部位及神經幹細胞之移植治療帕金森症等的治療方法，在臨床發展上，已有長足的進步。

14. 器官 (Organ/ 臟器、器官(日語))：構成身體機能的單位。由眾多種類的細胞及組織形成，並擔負其整體之固有機能。位於身體內的胸腔及腹腔的器官，特稱為內臟 (內臟 / 臟器(日語))。
15. 外胚層器官 (Ectodermal organ/ 外胚葉性器官(日語))：在胚胎發育的過程會形成由外、中、內三個胚層組成「原腸胚 (gastrula)」的胚體，其中外胚層的上皮組織與間葉組織相互作用所產生的器官謂之外胚層器官。皮膚附屬的毛囊 (hair follicle/ 毛包 (日語))、口腔內的牙齒均屬外胚層器官。
16. 上皮組織 (Epithelium)：由存在於身體表面、管腔 (消化管、呼吸器、泌尿器、生殖器等) 及體腔 (心膜腔、胸膜腔、腹膜腔) 的細胞所形成的組織。從單層至數十層的細胞層所組成。經由基底膜 (basement membrane) 分隔上皮組織與結締組織 (connective tissue/ 結合組織 (日語))。
17. 間葉組織 (Mesenchyme)：由外、中、內三胚層其中之一而來的非上皮性未分化的疏鬆性結締組織。間葉組織內，細胞間的物質之間存有具纖維狀突起的細胞及未分化的細胞。
18. 上皮 - 間葉之相互作用 (Epithelial-mesenchymal interactions)：在發育的胚

體，上皮組織與間葉組織反應時，會誘導產生富有多變化的細胞介素 (cytokine)、細胞表面受體 (cell surface receptor/ 細胞表面受容體(日語)) 及胞外基質 (ECM - extracellular matrix) 並調節其基因表現 (gene expressions)，使其分化的一種互惠 (reciprocal) 作用。於一般器官形成 (organogenesis) 的過程中可見到的重要反應。

19. 器官原基 (Organ germ)：個體發生的階段中，由於上皮 - 間葉相互作用，所形成未來可誘導分化成器官的細胞團。初期是未分化上皮細胞與間葉細胞所形成，經由上皮 - 間葉相互作用後，各自出現具有分化成器官的功能之細胞。
20. 器官原基法 (Organ germ method)：2007年，日本東京理科學士 孝教授，成功地發表利用牙齒原基 (tooth germ) 的齒胚與毛囊的原基，將牙齒與毛囊再生。此方法即是將上皮性幹細胞與間葉性幹細胞，在高細胞密度及區畫化配置 (high-cell density with cell compartmentalization) 的膠原蛋白膠狀體 (collagen gel) 中，使其形成器官原基的再生之方法 [註 2]。
21. 在生物體內 (In vivo)：inside the body
22. 在生物體外 (In vitro)：outside the body
23. 組織再生 (Tissue regeneration)：利用再生醫學來產生、補充或修復所需之組織。
24. 器官再生 (Organ regeneration)：利用再生醫學再造所需之器官。

25. 器官置換 (Organ replacement) : 將異體器官或再生器官置換於受損或罹病之患者的器官。

[註1]: 囊胚期胚胎植入術 (Blastocyst transfer) 減少多胞胎及早產 (工商時報, 2011/ 7/16) : 以往由於胚胎培養技術的限制, 一般的試管嬰兒, 胚胎都是培養2~3天便植入子宮。但是人體的胚胎在子宮的著床時間, 正常是在受精後的5~6天。因此如果可以培養至第5天的囊胚期胚胎再植入子宮, 則可以提高胚胎的著床率與懷孕率。

[註2]: 成為牙齒原基 (tooth germ) 的細胞, 可在年輕族群或智齒的齒胚裡發現, 但在生長期過後的成年人則不存在。雖然將來「牙齒無限再生」及「自體器官置換」的「再生醫學」榮景可期, 不過, 牙齒再生的技術要實用化, 利用人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 培養出齒胚, 且在皮下及體外使其成長的成熟技術是必要的。

參考文獻

1. 橫田 崇 : 再生醫學がわかる。羊土社, 2002。
2. 朝比奈 欣治ら : 再生醫學入門。羊土社, 2004。
3. 仲野 徹: 幹細胞とクローン。羊土社, 2005。
4. 林 正焜: 細胞種子。商周出版, 2006。
5. 日本科學未來館/ 須田 年生 (監修); 京都大學 iPS 細胞研究所 (CiRA) (監修協力): iPS 細胞がわかる本。株式會社 PHP 研究所, 2010。
6. Duailibi MT, Duailibi SE, Young CS, et al : Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cell. J Dent Res 83 : 523-528, 2004.
7. Nakao et al & Tsuji, T.: The development of a bioengineered organ germ method, Nature Methods 4, 227-230, 2007.
8. Ikeda, E. & Tsuji, T.: Growing bioengineered teeth from single cells: potential for dental regenerative medicine., Expert Opinion on Biological Therapy 8, 1-10, 2008.
9. Ikeda, E. & Tsuji, T.: Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 106 (32), 13475-13480, 2009.
10. Deb K. D. & Totey S. M.: Stem Cell Technologies Basics and appliances. MC Graw Hill, 2010.
11. Oshima, M. et al., Functional Tooth Regeneration Using a Bioengineered Tooth Unit as a Mature Organ Replacement Regenerative Therapy, PLoS ONE 6, e21531, 2011.



蘇志騰 醫師

- 1 日本昭和大學客座副教授
台北醫學大學臨床教授
普羅齒顎顏矯正中心院長



李勝揚 醫師

- 2 臺北醫學大學教授
萬芳醫學中心齒顎矯正科主任
臺北醫學大學「牙齒銀行暨牙齒幹細胞科技研究中心」主任



汪孝 教授

- 3 日本東京理科學教授

マルファン症候群における 歯根膜治癒不全の回復機構

齋藤 正寛^{*1, 2)} 辻 孝^{*1~3)}

マルファン症候群とは、機械的圧力の負担の大きい大動脈や、骨、肺、歯根膜で、体の弾力を調節する微細線維の形成不全により大動脈瘤、骨格の異常成長、肺気胸、水晶体脱臼、歯周病などの重篤な疾患を発症する結合組織疾患である。近年、微細線維の成分である ADAMTSL6 β が微細線維形成の誘導能を有することが見られ、さらにマルファン症候群における微細線維形成不全を回復させることを明らかにした。このことから ADAMTSL6 β はマルファン症候群の微細線維形成不全による疾患の治療に有効である可能性が示された。

本稿では、ADAMTSL6 β のマルファン症候群における微細線維形成不全の回復効果について、歯根膜をモデルに解説する。

Calcium metabolism associated with oral diseases.

Molecular mechanisms for the improvement of wound healing ability of periodontal ligament in Marfan's syndrome.

Department of Biological Science and Technology, Faculty of Industrial Science and Technology, Tokyo University of Science/Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science, Japan.

Masahiro Saito, Takashi Tsuji

Marfan's syndrome (MFS) is a systemic disorder of the connective tissues caused by insufficient fibrillin-1 microfibril formation and can cause cardiac complications, emphysema, ocular lens dislocation and severe periodontal disease. ADAMTSL6 β , a microfibril-associated extracellular matrix protein that has been implicated in fibrillin-1 microfibril assembly is able to improve microfibril insufficiency in MFS mice model. These findings suggest a new therapeutic strategy for the treatment of MFS through ADAMTSL6 β -mediated fibrillin-1 microfibril assembly. We here review effect on ADAMTSL6 β to the improvement of microfibril insufficiency in periodontal tissue as a model.

*1 東京理科大学 総合研究機構
(さいとう・まさひろ)

*2 東京理科大学大学院 基礎工学研究科 生物工学専攻
(つじ・たかし)

*3 株式会社オーガンテクノロジーズ

はじめに～背景～

マルファン症候群は微細線維と呼ばれる細胞外マトリックスの異常が原因で体全体の結合組織が脆弱化し、弾力性が減少してしまい、大動脈、肺、皮膚、関節、骨、歯根膜といった機械的圧力の負担の大きい組織が機能に異常をもたらしてしまう結合組織疾患である。そのため、大動脈瘤、肺気胸、関節の異常可動、骨の異常成長、歯周病といったさまざまな病気を起こす。このマルファン症候群は遺伝病であるにも関わらず、5千人に1人と高い割合で発病し、国内でも2万5千人近くの患者がいると考えられている¹⁾。マルファン症候群は、

症状によりI型、II型に分類されており、I型は微細線維の主成分である fibrillin-1 遺伝子のミスセンス変異が原因で症状がはっきりとみられるタイプで、II型では眼に特徴的な症状が出ており、それ以外の症状が見られる場合もある²⁾。I型を発病するものが最も多く、その原因となる fibrillin-1 は calcium-binding Epidermal Growth Factor-like (caEGF) motif の繰り返し構造を有する細胞外マトリックス因子であり、組織の強度の維持に重要な弾性機能の役割を果たすばかりでなく、TGF-β と結合することでその機能を調節する作用も持っている。Fibrillin-1 遺伝子の caEGF

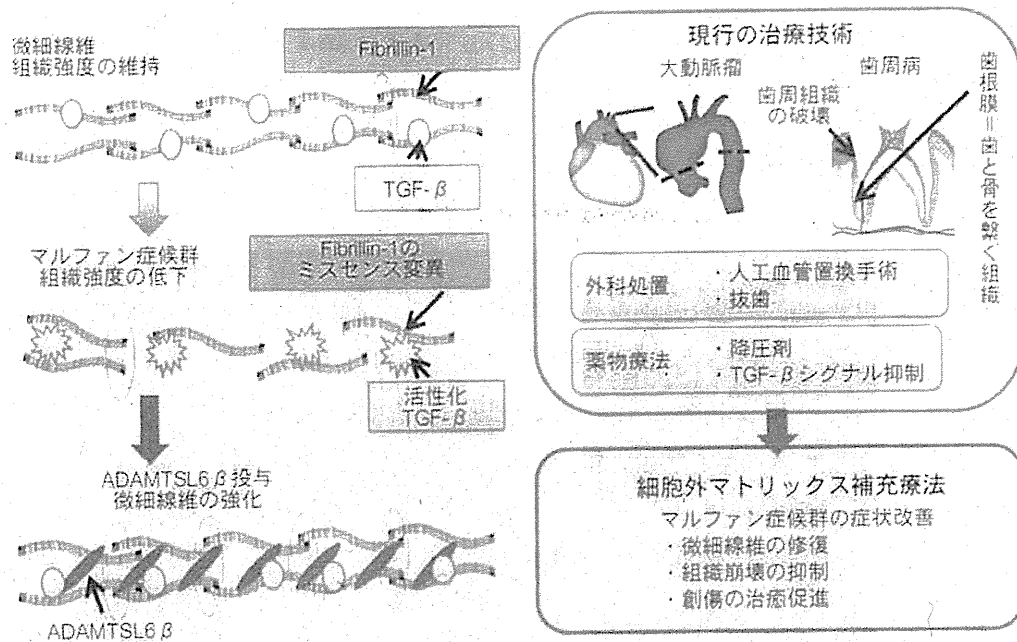


図1 マルファン症候群と細胞外マトリックス補充療法による治療戦略図

左側：マルファン症候群では微細線維形成不全が起こり、弾力力が低下するばかりか TGF-β が活性化して組織の崩壊が進行する。

右上図：マルファン症候群では大動脈瘤、歯周病などの疾患を発症する。これらの疾患に対し、外科処置あるいは薬物療法で対応されてきたが、微細線維崩壊を改善する治療は開発されていない。

右下図：細胞外マトリックス補充療法：微細線維成分である ADAMTSL6 β を用いて微細線維を強化し、マルファン症候群の症状改善を図る。

(筆者作成)

TGF-β：transforming growth factor-β (トランスフォーミング増殖因子 結合組織の構成成分や分解酵素の産生を促す。骨においては、骨芽細胞の分化および成熟に対しては、抑制的に作用する)

motifの変異がマルファン症候群で多く検出されており、その結果として微細線維の形成不全を起こすため、体の強度が著しく低下するばかりでなく、TGF- β が活性化し、周囲の細胞に作用してマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-9の産生が高まり、組織の崩壊が促進する⁹ (図1左上側)。そのためマルファン症候群で見られる特徴的な症状が発症する (図1右上側)。

マルファン症候群の治療は、脆弱化した大動脈や心臓の負担を下げるため、降圧薬を用いた薬物療法、また、大動脈解離が起こりそうなケースでは、人工血管で置き換える外科手術で対応され、また、歯周病においては心内膜炎の原因になることから、そのほとんどが抜歯処置で治療されてきた^{2,7,10}。最近ではロサルタンがTGF- β シグナル抑制効果を有することが報告され、同薬剤を用いて組織崩壊を抑える大動脈瘤の予防治療も行われ

るようになった (図1右側)。このようにマルファン症候群に対する外科手術およびTGF- β を抑制する薬物療法で、その症状を予防できるようになったが^{11,12}、マルファン症候群の主原因である微細線維の機能低下を回復させる、新たな治療技術の開発が大きな課題として考えられてきた。

微細線維再生を誘導するADAMTSL6 β の発見

これまで微細線維形成機構は、fibrillin-1がタンデムに自己結合し線維構造を形成し、また結合部分で球状構造を形成することで弾性機能を発揮していると考えられてきた。しかし、fibrillin-1による微細線維の形成機構のほとんどは不明であった (図1左側上)。近年になり、fibronectinとfibrillin-1の結合が微細線維の形成に必須であることが報告され、fibrillin-1と結合するタンパク質が微細線維形成を調節している可能性が示され

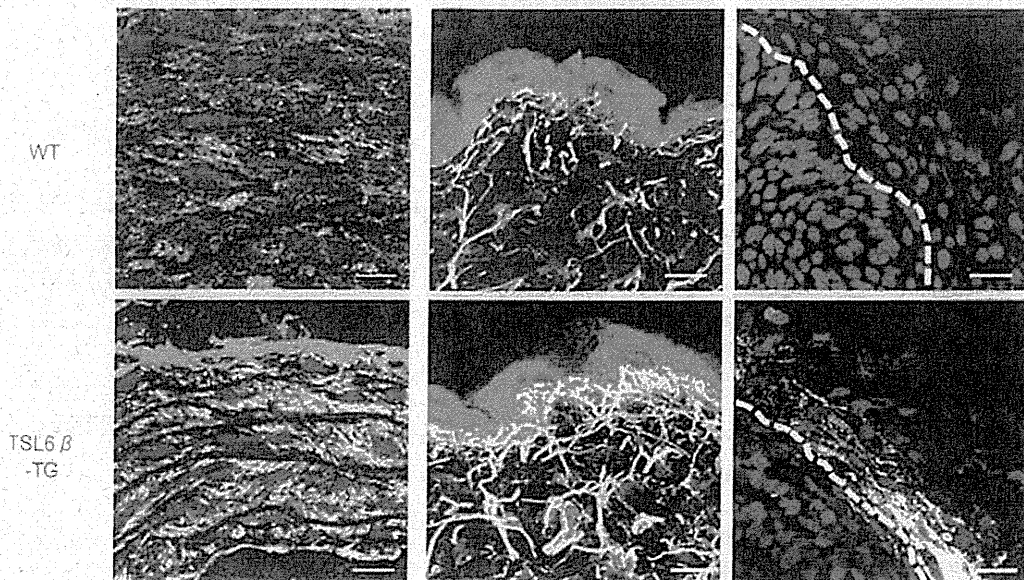


図2 ADAMTSL6 β は結合組織の微細線維を増加する

ADAMTSL6 β を過剰発現させ (TSL6 β -TG) WT (正常マウス) と大動脈、皮膚および歯根膜における微細線維形成能を比較した。TSL6 β -TGでは微細線維 (黄緑の線状構造物) が増えていることが観察される。Bar: 50 μ m

(文献 15 より)

MMP: matrix metalloproteinase (マトリックスメタロプロテアーゼまたはマトリックスメタロプロティナーゼ)

たり。一方、大阪大学蛋白質研究所の関口清俊教授のグループでは、新規タンパク質を網羅的に探索し、線維形成能力を有するタンパク質のスクリーニングが行われた¹⁴⁾。その結果、2010年にADAMTSL6 β が微細線維と結合するタンパク質

として発見され、そしてこのタンパク質も微細線維の形成を促進できることが示された¹⁵⁾。そこで筆者らの研究グループでは、ADAMTSL6 β を用いてマルファン病における微細線維形成不全を解決する治療技術を開発できるかを調べるために、

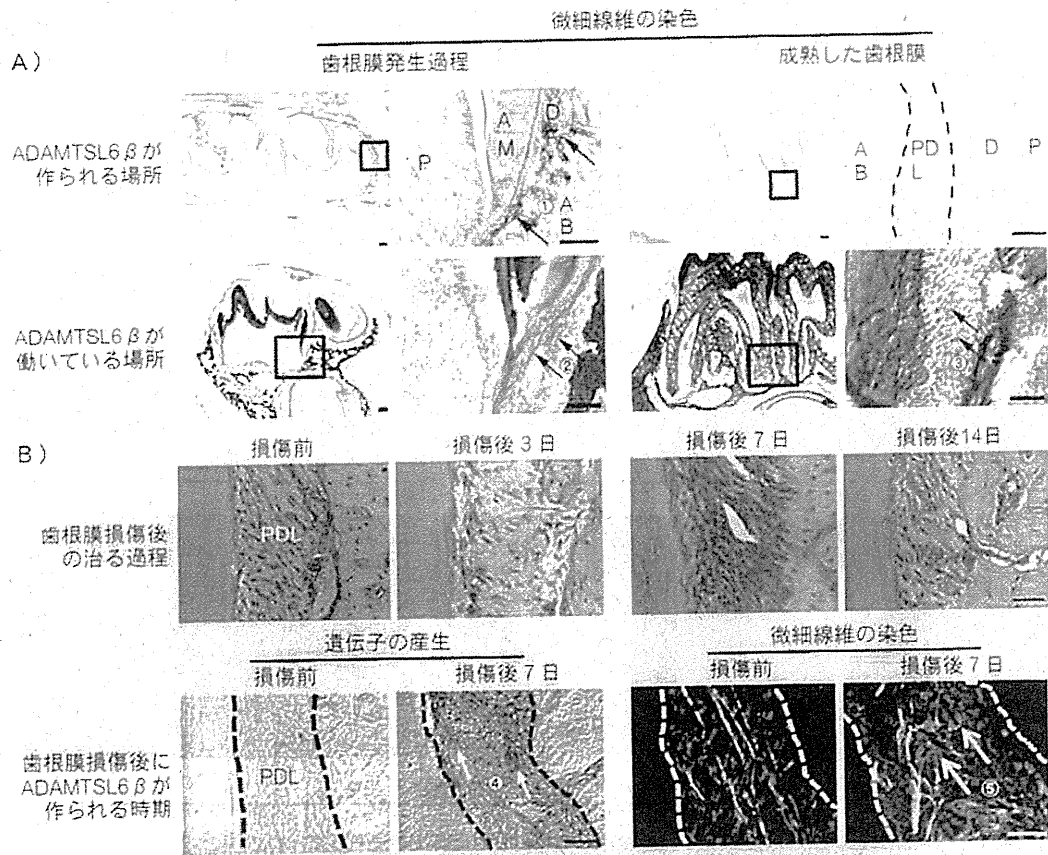


図3 ADAMTSL6 β は歯根膜の微細線維の修復に関わる

A) 歯根膜の発生過程におけるADAMTSL6 β の産生を示す。歯根膜発生過程におけるADAMTSL6 β の産生の働く場所(下段、矢印②、③)と遺伝子の産生される場所(上段、矢印①)。ボックスの拡大図をそれぞれの右側に示す。

B) 歯根膜治癒過程におけるADAMTSL6 β の産生を示す。

上段：歯を再植し歯根膜損傷後の治る過程を示す。3日目では破壊されている像が観察されるが、7日以降で元に戻るのが観察される。

下段：歯根膜修復過程でADAMTSL6 β 遺伝子が産生されている像を示す(矢印④)。微細線維の形成量もが歯根膜修復過程で高まる(矢印⑤)。

AB：歯槽骨

D：象牙質

PDL：歯根膜

AM：エナメル芽細胞

DF：歯小囊

バーの長さ：50 μ m

(文献15より)

ADAMTSL6 β が血管および皮膚の微細線維を増やせるかどうかを調べた。全身でADAMTSL6 β が過剰に発現するトランスジェニックマウス(TSL6 β -TG)を用いて調べたところ、血管、皮膚では正常の動物(WT)と比較して明らかに微細線維が増えていることが観察された。また歯根膜にADAMTSL6 β をアデノウイルス発現系で過剰発現させると、微細線維形成促進効果が見られた(図2)¹⁵⁾。この研究成果より、ADAMTSL6 β は

体内で微細線維を増やす作用を持つことが分かり、マルファン症候群の治療に応用できる可能性が示された。

ADAMTSL6 β は歯根膜の傷の治癒に関与する

次に筆者らは、ADAMTSL6 β の微細線維形成不全の改善能力を調べるため、破壊された微細線維を修復する能力を持っているかを調べた。筆者らはこの目的に大動脈、皮膚とくらべ微細線維を

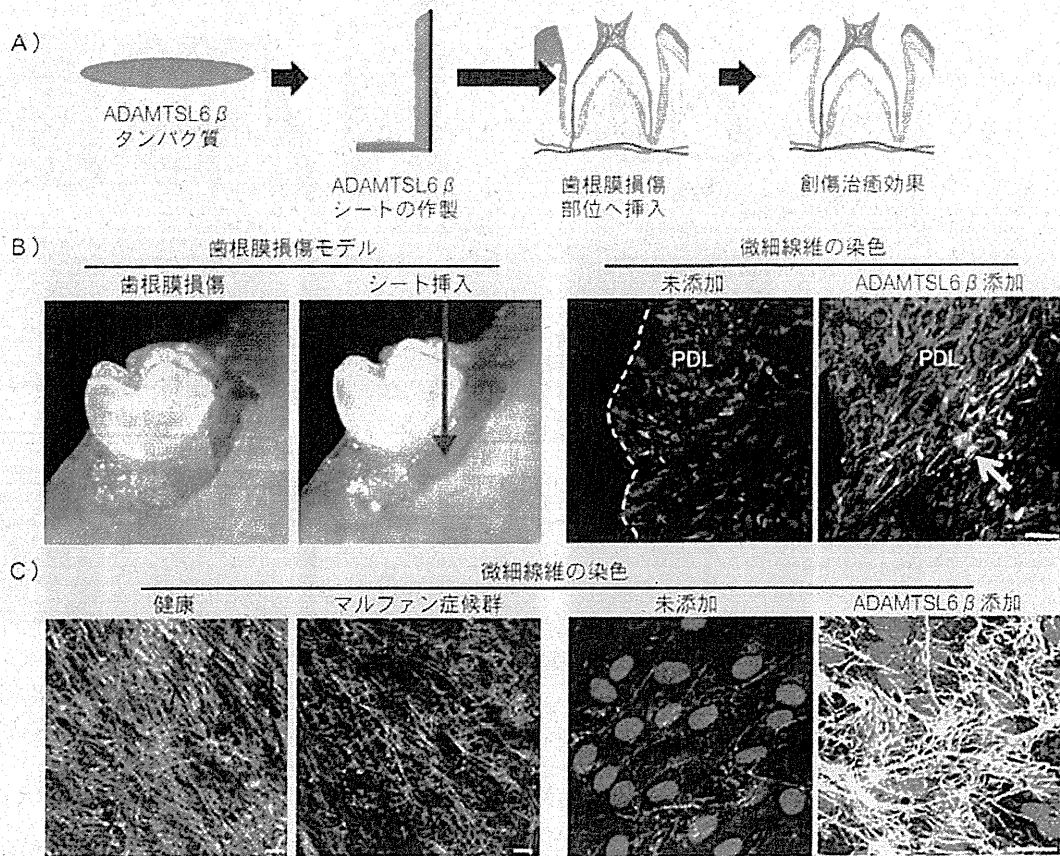


図4 ADAMTSL6 β のマルファン症候群における歯根膜の微細線維形成不全改善効果

- A) ADAMTSL6 β シートを用いた歯根膜への投与方法の開発
 - B) 左側: ADAMTSL6 β シート挿入の手順, 右側: ADAMTSL6 β のシート挿入後微細線維の回復像(矢印)
 - C) マルファン患者由来歯根膜細胞を用いた微細線維改善能力の解析
 - 左側: マルファン症候群患者の歯根膜細胞と健康な人の微細線維形成能の比較
 - 右側: ADAMTSL6 β によるマルファン症候群患者の歯根膜細胞の微細線維の回復像
- バーの長さ: 50 μ m

(文献 15 より)

豊富に含む歯根膜をモデルとして解析した。歯根膜とは歯を支える歯周組織の中でも歯と骨を繋げる靭帯とよく似た組織で、主に咬む力を緩衝するために働いている^{16,17)}。また歯根膜は歯周病により非可逆性の崩壊を受けるため、歯周病治療では歯根膜の再生が重要課題となる。マルファン症候群においても広範囲に及ぶ骨の破壊を伴う重篤な歯周病に罹患することが報告されており、歯根膜の微細線維の機能低下が歯周病の悪化に関わる可能性も示唆されている⁸⁾。ADAMTSL6 β が歯根膜の微細線維形成に関わるかを調べるために、歯根膜が作られる発生過程を解析した。歯根膜発生過程で微細線維の形成される様子を観察すると、また歯小囊と呼ばれる歯根形成過程に形成される未熟な歯根膜で豊富に作られていることが分かり、その場所にADAMTSL6 β が存在することが観察された(図3A矢印②)。しかし成熟した歯根膜では、微細線維の形成量の低下と共にその量も

減少した(図3A矢印③)。次にADAMTSL6 β がいつ産生されるのかを見るため、その遺伝子が出ているところを観察すると、歯根膜発生過程の歯小囊で遺伝子の産生が観察され、しかし成熟した歯根膜では産生されないことが判明した(図3A矢印①)。このことからADAMTSL6 β は歯根膜の微細線維が作られる過程で働く物質であることが考えられた。次にADAMTSL6 β が歯根膜の微細線維の修復に関わるかを調べる目的に、歯根膜の創傷治癒過程でも同じことが起こるかを観察した。そのため、抜歯により歯根膜を断裂し、その後の治癒過程を観察する歯根膜の損傷モデルでADAMTSL6 β の動態を調べた。歯根膜の治癒過程を見ると損傷後3日では組織の破壊が観察されるが、損傷後7日以降で治癒することが観察された(図3B、上段)。この過程でADAMTSL6 β の産生を調べると、歯根膜が治る時期で遺伝子の産生が高まり(図3B矢印④)、また同時期に微細線

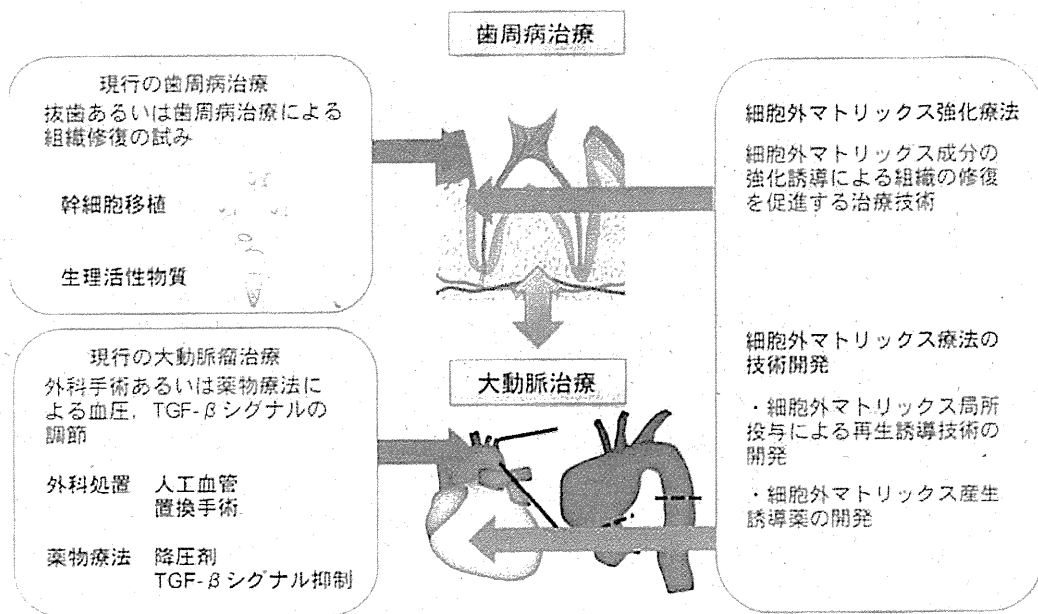


図5 細胞外マトリックス補充療法による新規マルファン症候群の治療技術の開発

細胞外マトリックス強化療法の技術開発は、マルファン症候群の現行の歯周病、大動脈瘤の治療技術で補えなかった症状を改善する新規治療技術として発展する可能性が期待される。

(筆者作成)

維の産生も高まりその修復が行われていることも確認できた(図3B 矢印⑤)。これらの結果より、ADAMTSL6 β は歯根膜の微細線維が修復する時に働いている可能性が示された¹⁵⁾。

ADAMTSL6 β はマルファン症候群患者由来細胞の微細線維形成不全を改善する

ADAMTSL6 β のマルファン症候群に対する治療効果を解析するためには、モデル動物を用いて治療効果を検証する必要性が考えられる。この目的を達成するため、私たちはマルファン症候群モデル動物を用いて解析を行った。このモデル動物の歯根膜の微細線維形成不全を回復するため、コラーゲンにADAMTSL6 β を含ませたシート状のゲルを作製し(ADAMTSL6 β シート:図4A)、これを歯根膜に挿入して症状を改善できるかを解析した(図4B、左側)。その結果、ADAMTSL6 β シートの効果により、微細線維の形成不全を改善させるばかりでなく、傷の治りを促進させることが分かった。(図4B、右側)

次にADAMTSL6 β がマルファン症候群患者の微細線維の形成不全を改善できるかを解析するため、マルファン症候群患者から提供された歯根膜細胞を用いて解析した。この細胞は健康な人の歯根膜細胞と比較して微細線維の形成不全が見られる特徴を有している¹⁶⁾。(図4C、左側)。この細胞にADAMTSL6 β を加え、微細線維の形成を回復出来るかを調べたところ、微細線維形成不全が改善が確認された(図4C、右側)。この結果より、ADAMTSL6 β は、マルファン症候群の微細線維形成不全を改善できることが示された¹⁵⁾。

おわりに

マルファン症候群の治療は人工血管置換手術の進歩で飛躍的に改善され、降圧薬およびTGF- β シグナルを抑制する薬物療法と組み合わせることで大動脈瘤の予防効果できることも報告されてき

た。ADAMTSL6 β により微細線維形成不全を回復可能であることが判明したことで、細胞外マトリックスの再編成により組織強度を高める「細胞外マトリックス補充療法」の概念がマルファン症候群の新たな治療技術になる可能性が示された。本研究成果により、歯周病のように直接投与可能な部位は組み換えタンパク質の局所投与が有効であるが、大動脈瘤に対処するためにはADAMTSL6 β の遺伝子発現を誘導する薬剤の開発の必要性が示唆された。このように「細胞外マトリックス補充療法」は、現行のマルファン症候群の歯周病および大動脈の治療で補えなかった微細線維の強化を導き、これらの病気を予防する新規治療技術として発展する可能性が期待される(図5)。

謝辞

これらの本研究は、厚生労働省科学研究費補助金・難治疾患対策研究事業(H22年度、代表、大阪大学大学院歯学研究科、研究代表者 村上伸也教授)、文部科学省・科学研究費補助金・基盤B(H21-23、研究代表者 齋藤正寛)、同・挑戦的萌芽研究(H21-22、研究代表者 齋藤正寛)による研究費により行われた。

文 献

- 1) Ramirez F, Dietz HC: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 17 (3):252-258, 2007.
- 2) Judge DP, Dietz HC: Marfan's syndrome. *Lancet* 366 (9501):1965-1976, 2005.
- 3) Faivre L, Colod-Beroud G, Callewaert B, et al: Pathogenic FBN1 mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan syndrome: further delineation of type I fibrillinopathies and focus on patients with an isolated major criterion. *Am J Med Genet A*

- 149A (5) : 854-860, 2009.
- 4) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al : Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* **36** (8) : 855-860, 2004. (Epub 2004 Jul 2004).
 - 5) Ramirez F, Sakai LY : Biogenesis and function of fibrillin assemblies. *Cell Tissue Res* **339** (1) : 71-82, 2010.
 - 6) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al : Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* **33** (3) : 407-411, 2003. (Epub 2003 Feb 2024).
 - 7) Straub AM, Grahame R, Scully C, et al : Severe periodontitis in Marfan's syndrome: a case report. *J Periodontol* **73** (7) : 823-826, 2002.
 - 8) Shiga M, Saito M, Hattori M, et al : Characteristic phenotype of immortalized periodontal cells isolated from a Marfan syndrome type I patient. *Cell Tissue Res* **331** (2) : 461-472, 2008.
 - 9) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al : Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* **312** (5770) : 117-121, 2006.
 - 10) Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, et al : Angiotensin II type I receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* **13** (2) : 204-210, 2007. (Epub 2007 Jan 2021).
 - 11) Sabatier L, Chen D, Fagotto-Kaufmann C, et al : Fibrillin assembly requires fibronectin. *Mol Biol Cell* **20** (3) : 846-858, 2009.
 - 12) Kinsey R, Williamson MR, Chaudhry S, et al : Fibrillin-1 microfibril deposition is dependent on fibronectin assembly. *J Cell Sci* **121** (Pt 16) : 2696-2704, 2008.
 - 13) Manabe R, Tsutsui K, Yamada T, et al : Transcriptome-based systematic identification of extracellular matrix proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105** (35) : 12849-12854, 2008.
 - 14) Tsutsui K, Manabe R, Yamada T, et al : ADAMTSL-6 is a novel extracellular matrix protein that binds to fibrillin-1 and promotes fibrillin-1 fibril formation. *J Biol Chem* **285** (7) : 4870-4882, 2010.
 - 15) Saito M, Kurokawa M, Oda M, et al : ADAMTSL6beta Protein Rescues Fibrillin-1 Microfibril Disorder in a Marfan Syndrome Mouse Model through the Promotion of Fibrillin-1 Assembly. *J Biol Chem* **286** (44) : 38602-38613, 2011.
 - 16) Nishida E, Sasaki T, Ishikawa SK, et al : Transcriptome database KK-Periome for periodontal ligament development : expression profiles of the extracellular matrix genes. *Gene* **404** (1-2) : 70-79, 2007. (Epub 2007 Sep 2019).
 - 17) Yamada S, Murakami S, Matoba R, et al : Expression profile of active genes in human periodontal ligament and isolation of PLAP-1, a novel SLRP family gene. *Gene* **275** (2) : 279-286, 2001.



