

照群に比べED-1陽性細胞数が少なく有意差が認められた。2) 抜歯後4, 5日で実験群では対照群に比べTRAP陽性細胞数が少なく有意差が認められた。3) 抜歯後4, 5日の実験群で対照群に比べ比率が高く有意差が認められた。4) 実験群では対照群に比べ吸収窩底面長が長い傾向にあり、抜歯後2, 3, 4, 5日で有意差が認められた。

(考察) 1), 2)より破骨細胞前駆細胞を含む全マクロファージ系細胞の出現は抑制されているが, 3), 4)より破骨細胞の分化および機能は促進されていることが推察された。

(結論) COX-2を選択的に阻害すると, 破骨細胞前駆細胞の出現は抑制されるが, 破骨細胞の分化および機能には促進的に作用することが示唆された。

3) コレステロール合成阻害剤(スタチン)による骨芽細胞分化制御に関する研究

○前田 豊信

(奥羽大・大学院・生化)

(目的) スタチンは, HMG-CoA還元酵素の基質拮抗阻害剤であり, メバロン酸経路をブロックして, 肝でのコレステロール合成を阻害するため, 高脂血症治療剤として臨床的に広く用いられている。最近, このスタチンがコレステロール産生抑制以外の多面的効果(pleiotropic effect)を持つことが分かった。この効果には, 骨芽細胞分化制御能もあり, 注目されている。しかし, 依然としてメカニズムには不明なものも多いのが現状である。そこで, 本学でクローニングされた, マウス骨芽細胞株であるMC3T3-E1細胞を用いて, スタチンの1つであるシンバスタチンの骨代謝能について詳細に検討した。

(方法) MC3T3-E1細胞を10%FBSを含む α -MEM培地で培養した。コンフルエントになった細胞に, 50 μ g/ μ lアスコルビン酸と100mM β -クリセロホスフェートを加えて, シンバスタチン, あるいはインヒビターを添加して経時的に細胞をハーベスト後, 石灰化量をアニザリンレッドS法で, ノーザンブロット法・サザンブロット法で Bone morphogenetic protein(BMP)-2, BMP-4, Osteocalcin(OCN), Osteopontin(OCP), Type I

collagen(Col-1), Matrix metalloproteinase(MMP)-1, MMP-13のmRNA量を測定した。また, [3H]ラベルしたprolineでIn vitro Bone formation assayを行い, コラーゲンの合成量を調べた。

(結果と考察) MC3T3-E1細胞は10⁻⁷Mのシンバスタチンの添加により, Vehicle添加に比べ有意にBMP-2, OCN, Col-1の遺伝子転写は促進された。一方, MMP-1, MMP-13の遺伝子転写は抑制された。また, In vitro Bone formation assayでもコラーゲンの合成は促進されており, さらに非コラーゲン性蛋白も合成促進が見られた。そして10⁻⁶Mシンバスタチン添加では, 培養14日目でmineralized nodule形成はVehicle添加に比べて有意に促進した。しかし, この促進はコレステロール中間代謝産物であるメバロン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸を加えることで消失した。また, Rho kinaseのインヒビターであるY-27632の単独添加でも同様の石灰化促進が起こった。シンバスタチンのMC3T3-E1細胞に対する石灰化促進作用は, メバロン酸代謝経路のブロックにより, ゲラニルゲラニルピロリン酸の合成を抑制し, Rhoなどの, Small GTP蛋白のプレニレーションが抑制する事が原因だと推察できる。これにより, BMP-2, OCN, Col-1のmRNA発現は促進されたと考えられる。これらの結果シンバスタチンは骨芽細胞において, 骨形成促進作用を有することが示唆された。

4) 骨芽細胞におけるスタチンのVEGF発現促進の解析

○松沼 礼子, 前田 豊信, 川根 徹也

阿部 匡聡, 堀内 登

(奥羽大・歯・生化)

(目的) コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の特異的阻害剤であるスタチンは, 高コレステロール血症の治療薬として広く用いられている。最近, 私たちはスタチン類の一つであるシンバスタチンが骨芽細胞の分化を促進させることを見いだした。スタチンの骨芽細胞分化促進作用は骨形成因子の一つであるBMP-2の発現促進によることが知られている。