

論 文 内 容 要 旨

題 目

Genipin inhibits MMP-1 and MMP-3 release from TNF- $\alpha$ -stimulated human periodontal ligament cells

(genipinはTNF- $\alpha$ が誘導するヒト歯根膜細胞のMMP-1およびMMP-3産生を抑制する)

著 者

進藤 智

内容要旨

歯周病は歯周病関連細菌により惹起される炎症性疾患であり、細菌に対する宿主の免疫応答が歯周組織破壊に関与している事が報告されている。

歯周病病変局所では歯周軟組織を主に構成するコラーゲンの分解に関与するMMP-1とMMP-3が発現しており、歯周組織破壊に関与していることが分かっている。

漢方薬生薬であるクチナシの実に含まれているgenipinには抗炎症作用があることで近年注目されている。我々はこれまでに、genipinが炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ が誘導したヒト歯根膜細胞(HPDLC)からのIL-6およびCCL20産生を抑制するという事をすでに報告している。(Shindo S., *et al.*, *Cell Physiol Biochem.*, 33(2):357-364, 2014) しかし、genipinによるHPDLCからのMMP-1およびMMP-3発現に与える影響に関しては明らかとなっていない。我々はgenipinがTNF- $\alpha$ 刺激HPDLCのMMP-1およびMMP-3産生に与える影響についてシグナル伝達経路の解析を含め、検討を行った。

Lonza社より購入したヒト歯根膜細胞(HPDLC)を、10%FBSを含むDMEM培地にて培養を行い、genipinあるいはシグナル伝達阻害剤にて前処理後、TNF- $\alpha$ にて刺激を行い、MMP-1、MMP-3およびTIMP-1の産生に関してELISA法にて検討を行った。さらに、genipinが影響を及ぼすシグナル伝達経路を解明するためにMAPK(p-38、ERK、JNK)およびAMPKのリン酸化に関してWestern blot法にて検討を行った。

GenipinはTNF- $\alpha$ によって誘導されたHPDLCのMMP-1およびMMP-3産生を有意に抑制したが、TIMP-1産生には影響を与えなかった。さらにgenipinはTNF- $\alpha$ によって活性化され

たHPDLCのERK、JNKおよびAMPKのリン酸化を抑制した。次に、シグナル伝達阻害剤がHPDLCのMMP-1およびMMP-3産生に与える影響を検討した結果、ERK阻害剤およびAMPK阻害剤がMMP-1およびMMP-3産生を有意に抑制することが明らかとなった。さらに、ERK阻害剤はTNF- $\alpha$ によって誘導されるHPDLCのAMPKのリン酸化を抑制した。以上の結果から、genipinはTNF- $\alpha$ によって誘導されるHPDLCのERK/AMPKシグナル抑制を介して、MMP-1およびMMP-3産生を抑制することが明らかとなった。

本研究の結果から、genipinはHPDLCから産生されるMMP-1およびMMP-3産生を抑制することによって、歯周炎によって生じる歯周組織破壊を抑制する可能性が示唆された。このことから、genipinを用いた新たな歯周炎治療への応用の可能性が考えられる。