

論 文 内 容 要 旨

題 目

Functional Roles of NOD1 in Odontoblasts on Dental Pulp Innate Immunity
(歯髄象牙芽細胞の自然免疫反応におけるNOD1の役割)

著 者

細川 由樹

内容要旨

【研究内容】歯髄は、主に歯への刺激の知覚と細菌に対する免疫反応やそれらの侵襲に対する防御機能を担っている。齶蝕から歯髄炎への発症・進行において、その感染初期には自然免疫反応が働き、炎症が惹起される。生体は、細胞表層や細胞内に発現している自然免疫関連受容体(Pattern recognition receptors/PRRs)を利用して、病原因子の構造パターン(Pathogen-Associated Molecular Patterns/PAMPs)を認識して、細胞内にシグナルを伝達し、炎症関連メディエーター等の遺伝子を発現誘導する。この、PRRs (自然免疫関連受容体)の代表的なものとして、Toll-like receptor(TLR)や Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) が知られている。齶蝕から歯髄炎に進行する過程において、齶蝕原性細菌等やその抗原と最初に反応するのは、歯髄の最表層に存在する象牙芽細胞と考えられるが、この象牙芽細胞の自然免疫反応においてNODがどのような役割を果たしているかについては、不明な点が多く残されている。

【目的】本研究では、ラット象牙芽細胞(KN-3)を用いて、NODの発現や炎症性メディエーターの産生や増加に関して解析することを目的とした。

【材料および方法】象牙芽細胞に関しては、ラット象牙芽細胞様細胞(KN-3) (九州歯科大学、北村知昭教授・西原達次教授より恵与)を使用した。KN-3におけるNODの発現について、フローサイトメトリーを用いて解析した。さらに、NODのKN-3における機能を解明するため、それらの特異的リガンド刺激によるケモカインの産生量を、real-time PCRおよびELISAにて分析した。また、NOD1の特異的リガンド刺激によるケモカイン産生に、p38 MAP KinasesやAP-1阻害剤の及ぼす影響についても解析を行った。

【結果】KN-3におけるNODの発現について解析したところ、NOD2よりもNOD1が強く発現していることが分かった。さらに、NODのKN-3における機能を解明するため、NODの特異的リガンド刺激によるケモカインの産生量を解析したところ、NOD1リガンドであるiE-DAPで刺激した場合に、CINC-1、CINC-2、CCL20およびMCP-1の産生量が増加した。一方で、NOD2の特異的リガンドであるMDPによる刺激では、これらのケモカインの産生増強は認められなかった。すなわち、KN-3では、NOD1が優位に機能していることが示された。また、NOD1の特異的リガンド刺激によるCINC-2およびCCL20の産生は、p3

8 MAP KinasesやAP-1阻害剤によって抑制された。

【結論】これらの結果より、象牙芽細胞にはNOD1が優位に発現し、p38-AP-1シグナル伝達経路を介してケモカイン産生を増強し、歯髄炎の感染初期および進行に重要な役割を果たす可能性が示唆された。