

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第 426 号	氏名	細川 由樹
	乙口保 乙口保 口修			
審査委員		主査	三宅 洋一郎	
		副査	岩本 勉	
		副査	尾崎 和美	

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)

要旨

【背景と目的】歯髄炎はう蝕等が原因となり発症するが、発症初期に不可逆的な変化が起こるとされ、この変化を制御することが歯髄を保存する上で重要である。歯髄炎の進行には、歯髄象牙芽細胞の自然免疫応答が深く関与すると考えられるがほとんど報告されていない。そこで、歯髄象牙芽細胞に存在し外来物質を認識するパターン認識受容体(PRRs)、特に Nucleotide-binding Oligomerization Domain protein (NOD)-1 に焦点を当て歯髄の自然免疫応答を解析するとともに、この反応がカテキン類 (Caffeic acid, CAPE, EGCG) で抑制できるかを検討した。

【材料と方法】ラット象牙芽細胞様細胞(KN-3)を用い、PRRs の発現についてフローサイトメトリーで解析するとともに、NOD1 の特異的リガンドである iE-DAP、および炎症性サイトカインの TNF- α で KN-3 を刺激し、ケモカイン産生量を real-time PCR および ELISA 法で分析した。また、KN-3 を iE-DAP や TNF- α で刺激した際のシグナル伝達経路についても調べた。次に、KN-3 をカテキン類で処理した後、iE-DAP や TNF- α で刺激し、ケモカイン産生量を ELISA 法にて定量することにより、その抑制効果を検討した。

【結果と考察】KN-3 では PRRs の中でも NOD1 が優位に発現しており、さらに iE-DAP による NOD1 刺激によりケモカイン産生が増強されることが明らかとなった。KN-3 では NOD1 への刺激は p38-AP-1 経路を介して核にシグナルを伝達することも明らかとなった。また、カテキン類の抗炎症作用を検討した結果、CAPE と EGCG で処理すると iE-DAP 刺激により増加したケモカイン産生が抑制された。なお、カテキン類による細胞障害性は認められなかった。

【結論】本研究において、象牙芽細胞で発現している NOD1 が、主に p38 - AP-1 シグナル経路を介して核にシグナルを伝達し、歯髄炎の発症および進行に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、EGCG と CAPE は iE-DAP や TNF- α によるケモカイン産生・誘導を抑制することが明らかになった。これにより、EGCG と CAPE の抗炎症作用が歯髄保存療法にも有効である可能性が示唆された。

本論文は、歯内療法における治療法の開発に重要な知見を与えるものであり、歯科医学の発展に寄与することが大であると考えられる。よって博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。