

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861802

研究課題名(和文) 歯髄炎の病態形成における歯髄細胞の細菌由来因子に対する自然免疫機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the innate immune response of dental pulp cells against bacteria-derived factor in the pathogenesis of pulpitis

研究代表者

武川 大輔 (TAKEGAWA, Daisuke)

徳島大学・大学病院・助教

研究者番号：10632664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：近年、う蝕治療において可能な限り歯髄を保存しようとする機運が高まっており、歯髄がどのような状態であれば保存が可能なかを正確に知ることは非常に重要な課題となっている。

本研究では、免疫系に対して調節作用を有する因子の一つであるインターフェロン(IFN-)が、歯髄炎における歯髄細胞の生体反応において重要な役割を果たしていることを明らかにした。

歯髄炎の病態形成におけるIFN-の役割が明らかになることで、今後歯髄炎の病態解明だけでなく、歯髄炎の診断や新たな治療法の開発にも応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In the progression of pulpitis, marked infiltration of inflammatory cells such as activated T cells producing interferon- (IFN-) is observed. Dental pulp cells have a capacity to produce various pro-inflammatory cytokines in response to caries-related bacteria via microbial pattern recognition receptors (PRRs). It is possible that IFN- can modulate pro-inflammatory response to PRRs ligands on the dental pulp cells. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) is a regulator of immune responses and has been implicated in the progression of tumor tolerance, autoimmune disease and asthma. Although IDO expression is regulated and induced by IFN- in immune cells, IDO expression in dental pulp cells have not been reported.

This study demonstrated the synergistic effects by IFN- on IL-6 and CXCL10 production and expression of IDO in cultured human dental pulp cells. These findings suggest that IFN- may modulate the innate immune response of human dental pulp cells.

研究分野：歯科保存学

キーワード：歯髄炎 歯髄細胞 自然免疫 インターフェロン

1. 研究開始当初の背景

近年、可能な限り生活歯髄を保存しようとする機運が高まってきており、どのような歯髄の状態なら歯髄保存が可能なのかを正確に知ることは非常に重要な課題である。また、臨床所見に頼らない定量的、定性的な歯髄炎の病態把握が可能になれば、新たな歯髄保存治療の開発にもつながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、免疫系に対して調節作用を有する因子の一つであるインターフェロン γ (IFN- γ) に着目し、歯髄組織の自然免疫応答における IFN- γ の役割を解明することを目的とする。すなわち、ヒト培養歯髄細胞において、IFN- γ が IL-6 や CXCL10 といった炎症関連メディエーターの産生や IDO タンパク発現に及ぼす影響を検討することにより、歯髄炎の病態形成における IFN- γ の役割を追求する。

3. 研究の方法

(1) 歯髄細胞の自然免疫応答に対する IFN- γ の影響を検討するため、歯髄細胞に対し PRRs リガンドとともに IFN- γ を一定時間作用させ、培養上清中の IL-6 および CXCL10 濃度を ELISA 法にて測定した。

(2) 歯髄組織における IDO 発現を検討するため、抜去歯より薄切切片を作成し、歯髄炎病変部における IDO の局在を免疫組織化学的に検討した。

(3) 歯髄細胞における IDO 発現および PRRs リガンド刺激した歯髄細胞における IDO 発現の変化と IFN- γ の影響について検討するため、歯髄細胞での IDO タンパクの発現をウエスタンブロッティングにて解析を行った。

(4) IFN- γ で刺激した歯髄細胞に IDO インヒビターを作用させ、培養上清中の IL-6 および CXCL10 濃度を ELISA 法にて測定した。

4. 研究成果

(1) TLR リガンドのみで刺激した歯髄細胞において IL-6 および CXCL10 の産生が認められ、その産生量は IFN- γ と共刺激させることで相乗的に増加した。

(2) NOD リガンドのみで刺激した歯髄細胞において IL-6 および CXCL10 の産生は認められなかったが、IFN- γ との共刺激により IL-6、CXCL10 とともに産生が認められ、その効果は IFN- γ 濃度に依存して増大した。

(3) 免疫組織化学的解析により、炎症歯髄組織において IDO 陽性細胞の局在が確認された。

(4) IFN- γ で刺激した歯髄細胞において、IDO タンパクの発現が認められ、さらにその発現量は IFN- γ と Pam3CSK4、LPS、iE-DAP、MDP とを共刺激させることで増強された。

(5) IFN- γ で刺激した歯髄細胞に IDO インヒビターを作用させることで、CXCL10 の産生量が濃度に依存して減少した。

以上の結果より、IFN- γ が歯髄細胞の IDO 発現や IL-6、CXCL10 産生に影響を与えていることが明らかとなり、IFN- γ が歯髄炎における歯髄細胞の生体反応において重要な役割を果たしていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Catechins inhibit vascular endothelial growth factor production and cyclooxygenase-2 expression in human dental pulp cells. Tadashi Nakanishi, Kayo Mukai, Yoshitaka Hosokawa, Daisuke Takegawa and Takashi Matsuo International Endodontic Journal 48 (3), 277-282 (2015) (査読有)

Modulatory Roles of Interferon- γ through Indoleamine 2, 3-dioxygenase Induction in Innate Immune Response of Dental Pulp Cells. Daisuke Takegawa, Tadashi Nakanishi, Kouji Hirao, Hiromichi Yumoto, Kanako Takahashi and Takashi Matsuo Journal of Endodontics 40, 1382-1387 (2014) (査読有)

一次性舌痛症における手掌部発汗の発現-皮膚水分量測定の有用性について- 桃田幸弘、可児耕一、高野栄之、松本文博、青田桂子、武川大輔、山ノ井朋子、近藤智香、東雅之日本歯科人間ドック学会誌、Vol.9、18-23 (2014) (査読有)

High-wattage pulsed irradiation of linearly polarized near-infrared light to stellate ganglion area for burning mouth syndrome. Yukihiro Momota, Koichi Kani, Hideyuki Takano, Fumihito Matsumoto, Keiko Aota, Daisuke Takegawa, Tomoko Yamanoi, Chika Kondo, Shigemasa Tomioka and Masayuki Azuma Case Reports in Dentistry, Article ID 171657, 4 pages (2014) (査読有)

歯髄疾患の病態と診断

松尾敬志、尾崎和美、中西正、湯本浩通、高橋加奈子、平尾功治、武川大輔 日本歯内療学会誌 第34巻 第2号、67-76 (2013) (査読なし)

〔学会発表〕(計 4 件)

シェーグレン症候群唾液腺における IP-10 の役割 青田桂子、山村佳子、山ノ井朋子、近藤智香、武川大輔、可児耕一、高野栄之、桃田幸弘、東雅之 第51回日本口腔組織培養学会、九州歯科大学(福岡県・北九州市) 2014年11月15日

Interleukin-17 がヒト歯髄線維芽細胞の炎症メディエーター発現に及ぼす影響 中西正、武川大輔、平尾功治、湯本浩通、松尾敬志 第140回日本歯科保存学会 2014年度秋季学術大会、山形テルサ(山形県・山形市) 2014年10月30・31日

肺癌患者における周術期口腔機能管理の有用性について-術後合併症の観点より- 山村佳子、滝沢宏光、松本文博、桃田幸弘、青田桂子、武川大輔、可児耕一、高野栄之、山ノ井朋子、近藤智香、金川裕子、高瀬奈緒、十川悠香、東雅之第62回NPO法人日本口腔科学会中国・四国地方部会、徳島大学(徳島県・徳島市) 2014年10月25日

ラット象牙芽細胞様細胞(KN3)における細菌関連病原因子刺激に対する自然免疫反応の解析 平尾功治、湯本浩通、中西正、篠原千尋、高橋加奈子、武川大輔、細川由樹、松尾敬志 第140回日本歯科保存学会 2014年度春季学術大会、滋賀県立芸術劇場びわ湖ホール(滋賀県・大津市) 2014年6月19・20日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武川 大輔 (TAKEGAWA, Daisuke)
徳島大学・病院・助教
研究者番号: 10632664

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし