

研究課題名 歯髄免疫・防御機構の解明と新規歯髄温存・石灰化療法の開発

1. 研究目的と成果内容

歯髄は、主に歯への刺激の知覚、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。齶蝕による細菌感染をはじめとした様々な刺激によって、歯髄に炎症性反応が惹起されると歯髄炎へと進行するが、この炎症が持続あるいは強度になると、歯髄組織に不可逆性の変化を与え、歯髄除去療法すなわち抜髄処置が行われる。無髄歯の予後は有髄歯と比較して悪く、歯の喪失へとつながることが多い。すなわち、歯髄炎の病態を詳細に把握し、その発症メカニズムを解明することで、新規の歯髄炎の診断並びに歯髄温存療法を開発し、その結果として歯の喪失を防ぎ、QOLの向上に寄与することができると思える。

本研究では、新規の歯髄温存療法と石灰化等の組織リモデリング促進法の開発を目的として、歯髄構成細胞特有の自然免疫反応や防御機能の役割を詳細に解析した。

齶蝕から歯髄炎への進行において、その感染初期には自然免疫機構が働き、その自然免疫反応の主体は、歯髄組織を構成する象牙芽細胞、歯髄線維芽細胞、血管内皮細胞に加えて、炎症病変に浸潤したマクロファージやリンパ球などの炎症性細胞であると考えられている。感染防御において歯髄最表層に存在する象牙芽細胞は、これまでの研究により、歯髄線維芽細胞とは異なった役割を担うことが強く示唆されている。今回、傷害や感染により死に陥った壊死細胞を認識して炎症反応を増強する Macrophage inducible C-type lectin (Mincle)の発現がラット象牙芽細胞(KN-3)に認められた。さらに、NOD1→p38MAPK→AP-1の経路を介して Mincle の発現が増強され、さらに発現増強した Mincle を介してケモカインである CCL4 の mRNA 発現が増強されることが明らかとなった。

また、Polyphenols の歯髄構成細胞に対する抗炎症作用に関する研究では、プロポリスの生理活性物質である Caffeic acid phenethyl ester (CAPE)と EGCG が自然免疫レセプター(Pattern Recognition Receptors, PRRs)の一つである NOD1 を介した iE-DAP 刺激によるケモカイン産生を抑制することが明らかになった。

2. 自己評価

歯髄免疫・防御機構の解明の一環として、象牙芽細胞は、感染等により壊死に陥った死細胞の認識機能を有しており、歯髄炎の進行あるいは修復・治癒課程に Mincle が関与している可能性が示唆された。また、新規歯髄温存法の開発に関して、EGCG と CAPE の抗炎症作用が歯髄保存療法にも有効であることが示された。

今後は、EGCG や CAPE といった Polyphenols が象牙芽細胞において炎症反応を抑制する詳細なメカニズムについて、miRNA の発現 pattern の解析等を行い、解明していきたい。最終的には、これらの結果を論文として発表する予定である。

3. 学会発表

- ① 「ラット象牙芽細胞(KN-3)におけるカテキンとカフェイン酸の抗炎症作用」
細川由樹、湯本浩通、平尾功治、中西正、武川大輔、松尾敬志
日本歯科保存学会 平成 27 年度春季大会(第 142 回) 2015 年 6 月 25、26 日
北九州国際会議場および西日本総合展示場(福岡県) ポスター
- ② 「ラット象牙芽細胞(KN-3)の自然免疫反応におけるシグナル伝達経路の解析」
平尾功治、湯本浩通、細川由樹、中西正、武川大輔、松尾敬志
日本歯科保存学会 平成 27 年度春季大会(第 142 回) 2015 年 6 月 25、26 日
北九州国際会議場および西日本総合展示場(福岡県) ポスター
- ③ 「象牙芽細胞が有する Mincle を介した死細胞認識機構とその歯髄炎症反応における役割」
細川由樹、湯本浩通、平尾功治、中西正、武川大輔、松尾敬志
日本歯科保存学会 平成 27 年度秋季大会(第 143 回) 2015 年 11 月 12、13 日
文京シビックホール(東京都) ポスター
- ④ 「Interleukin-17 がラット象牙芽細胞様細胞(KN-3)の CCL20 産生に及ぼす影響」
中西正、武川大輔、平尾功治、湯本浩通、細川由樹、松尾敬志
日本歯科保存学会 平成 27 年度秋季大会(第 143 回) 2015 年 11 月 12、13 日
文京シビックホール(東京都) ポスター