

論文審査の結果の要旨

氏名：渡 邊 昂 洋

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：ヒト歯髄における Macrophage migration inhibitory factor および C-X-C chemokine receptor-4
の発現と Prostaglandin E₂ 産生による炎症促進作用の検討

審査委員：(主 査) 教授 小 方 頼 昌
(副 査) 教授 平 塚 浩 一
教授 松 島 潔
教授 吉 垣 純 子

生体は自己の恒常性を保つため、内外から作用した障害因子に対する防御・修復機能を有しており、その一つに炎症がある。炎症の成立には、好中球やマクロファージなどの免疫担当細胞が組織障害の起きている局所に分化、遊走することが必須であり、その過程には接着分子、細胞外マトリックスやその分解酵素のほか、走化因子であるケモカインなど種々の分子の相互作用によって制御されている。

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) はリンパ球により産生され、好中球や好酸球の浸潤を促す遊走能やマクロファージの機能を制御する働きを有するケモカインとして同定された。現在では線維芽細胞や上皮細胞など全身の様々な細胞においても発現が確認され、関節リウマチ患者の滑膜線維芽細胞における matrix metalloproteinase (MMP) -1, -3 発現への関与や interleukin (IL) -8 の分泌促進による炎症性サイトカイン様の作用、グルココルチコイドによる抗炎症作用の減弱作用等を有することが明らかとなっている。さらに、MIF が phospholipase A₂ (PLA₂) の活性化によるアラキドン酸の遊離促進や, cyclooxygenase (COX) -2 の発現を促進させることがマウス線維芽細胞を用いた研究において報告されており、MIF は免疫担当細胞のコントロールだけでなく、炎症局所でサイトカインやケミカルメディエーター産生をも担う因子である可能性が示唆されている。

歯髄は象牙質に囲まれ、周囲組織との交通は根尖孔からのみという閉鎖的な空間にあり、ひとたび歯髄炎が惹起されると治癒機転が働きにくく、不可逆性の経過をたどることが多い。一般に不可逆性の歯髄炎には歯髄除去療法が適応されるが、一般的に失活歯の予後は生活歯に比べ短く、また機能歯数の減少が認知症の発症さらには寿命にまで影響を与える事が明らかになっており、歯髄保存のニーズは高まるばかりである。近年、多分化能を有する幹細胞や、成長因子を用いた組織再生療法の研究・臨床応用が急速に進む一方で、炎症歯髄における細胞機能の特性もまだ不明な点が多いのが現状である。齶蝕などによって生じた歯髄炎では、他の組織と同様に好中球やマクロファージの組織浸潤が認められ、その侵害刺激は、IL-1 β , TNF- α といった炎症性サイトカインや、COX-2 の発現を誘発する。また、炎症歯髄では正常歯髄に比べ有意に PGE₂ 量が増加することも示されている。さらに、炎症歯髄組織もしくは炎症性サイトカインや細菌由来ペプチドグリカンを用いた歯髄線維芽細胞では IL-8 や C-X-C motif chemokine ligand (CXCL) -10, cysteine motif chemokine ligand (CCL) -20 などのケモカインの発現が促進され、免疫応答に寄与していることが報告されていることなどからも、ケミカルメディエーターやケモカインは不可逆的な経過をたどる歯髄における炎症機転で重要な役割を果たしていると考えられる。また、慢性歯周炎患者の唾液および歯肉溝滲出液では健常者に比べ MIF 量が増加していることや、LPS を作用させた歯髄培養細胞では MIF の発現が増強し、さらに MIF が歯髄培養細胞の増殖に関与することが報告され、MIF の口腔領域における炎症への関与を示唆する報告が散見されるが、詳細な生理学的意義は不明である。そこで本研究では MIF とその受容体の一つとして報告されている C-X-C chemokine receptor-4 (CXCR4) の歯髄炎時における局在について炎症歯髄組織にて免疫組織化学的に検討するとともに、MIF による COX-2 の発現および PGE₂ 産生についてヒト歯髄培養細胞を用いて検討した。

化膿性歯髄炎の病態を呈するヒト歯髄組織の免疫組織化学染色において炎症性細胞の浸潤を認め、炎症が惹起されていると考えられる部位に限局して多くの抗 MIF 抗体陽性の歯髄線維芽細胞を認めた。さらに抗 MIF 抗体陽性の歯髄線維芽細胞は同時に抗 CXCR4 抗体にも陽性反応を呈した。また、ヒト歯髄培養細胞において、MIF の添加により COX-2 遺伝子発現が認められ、その効果は CXCR4 阻害剤である WZ811 で抑制された。同様に MIF は COX-2 タンパク質発現量も増加させたが、その効果は WZ811 によって抑制された。さらに、MIF の添加により培養上清中の PGE₂ 量は増加し、その効果は WZ811 によって抑制された。以上の結果から、ヒト歯髄組織において炎症性の侵害刺激により MIF と CXCR4 の発現が認められた。さらに MIF がパラクリン様効果により歯髄線維芽細胞に作用し、CXCR4 を介して COX-2 の発現を促進し、PGE₂ の産生を引き起こす可能性が示唆された。これらの結果は、歯髄における炎症の進展の一部を明らかにし、新たな歯髄炎治療の創薬開発に貢献するところは大である。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和2年1月23日