

Luteolin is a potential immunomodulating natural compound against pulpal inflammation

川上, 賢太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7182400>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2024 Kentaro Kawakami et al.



氏 名 : 川上 賢太郎

論 文 名 : Luteolin is a potential immunomodulating natural compound
against pulpal inflammation
(ルテオリンは歯髄炎において免疫を制御する天然由来化合物である)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

歯髄がう蝕や酸、熱などのストレスを受けると急激な炎症が惹起され、組織は通常数日以内に壊死する。申請者のグループは先行研究で、歯髄細胞が単球/マクロファージ系細胞に対して強力に炎症反応を誘導する因子を放出することを発見した。その分子機構は、弱いストレス刺激により歯髄細胞内でストレス顆粒が形成され、恒常的に活性化した PKR (Protein Kinase R) が細胞外微粒子であるマイクロベシクル (Microvesicles : MVs) に内包され、単球/マクロファージ系細胞に供給されることで、TNF- α をはじめとした多量のサイトカインが産生されるというものであり、これを細胞外微粒子炎症惹起説として提唱した(Suzuki et al., Sci Rep, 2019)。しかし、歯髄細胞由来 MVs 内における、いかなる分子が PKR の活性化に重要であるのかが不明であった。

そこで、歯髄細胞由来 MVs を精製してプロテオミクス解析を行った結果、MVs には多くのストレス顆粒関連タンパク質とともに、PKR および PKR の内因性活性化因子である PACT (PKR Activating Protein) が内包されていることを同定した。既存の PKR 阻害剤には発がん性が報告されていた一方、天然フラボノイドである luteolin が PKR と PACT の会合を抑制するとの報告に着目し、luteolin の歯髄炎症抑制効果を検証した。In vitro において歯髄細胞を luteolin 処理した結果、MVs 内 PKR のリン酸化阻害およびマクロファージにおける MVs 誘導性 TNF- α 産生の有意な抑制を確認した。In vivo においても、イス歯髄炎モデルおよびマウス実験的歯内一歯周病変モデルにおける luteolin の組織レベルでの抗炎症効果が確認された。

以上から、MVs は活性化 PKR を介して歯髄炎症を惹起する事、luteolin が PKR と PACT の会合を阻害する事で抗炎症効果を発揮したことから、luteolin が生体に安全な天然物質として歯髄炎症の制御に有用である可能性を見出した。