

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)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 前田 英史
	副 査	九州大学	教授 鮎川 保則
	副 査	九州大学	教授 自見 英治郎

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

発表者らのグループは、これまでに、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報告している。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。しかし、歯髄細胞由来 MVs 内のどの分子が PKR の活性化に働くかは明らかではなかった。

本研究では、歯髄細胞由来 MVs を精製してプロテオミクス解析を行い、MVs 中に多くのストレス顆粒関連タンパク質と、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 の会合を抑制することに着目し、luteolin の歯髄炎症抑制効果を検証した。その結果、*in vitro* において歯髄細胞の luteolin 処理により、MVs 内 PKR のリン酸化阻害およびマクロファージの MVs 誘導性 TNF- α 産生が有意に抑制されることを確認した。*In vivo* においても、イヌ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を用いて、luteolin の抗炎症効果を確認した。

以上より、本研究では、MVs が活性化 PKR を介して歯髄炎症を惹起し、また luteolin による PKR と PACT の会合阻害が抗炎症効果を示したことによって、luteolin が生体に安全な天然物質として歯髄炎の制御に有用である可能性を明らかにした。よって博士 (歯学) の学位授与に値する。