

口腔粘膜の生体防御機構

——特に口腔上皮細胞の自然免疫系——

上原 亜希子

東北大学大学院歯学研究科 口腔生物学講座 口腔微生物学分野



この度、第1回東北大学歯学会奨励賞を拝受致しました(2006年12月、対象論文は下記論文リストの4)。同じ頃第1回岩垂育英会賞(2006年12月)も拝受しましたので、両受賞の対象となった研究の内容を紹介させていただきます。

自然免疫系は微生物に共通して存在する特有の分子構造 pathogen-associated molecular pattern (PAMPs)

をパターン認識して宿主生体防御の基盤を担っています。Toll-like receptor (TLR) 分子はヒトでは9種知られ、それぞれが特定の PAMPs を認識しています。例えば、細菌内毒素(LPS) は TLR4, リポペプチドは TLR2 によって認識されます。細菌細胞壁ペプチドグリカン (PGN) も TLR2 によって認識されると言われていますが、その部分構造は細胞内レセプター NOD1 および NOD2 によっても認識されることが明らかになりました。我々は口腔上皮細胞⁴⁾ や歯肉線維芽細胞⁷⁾ もこれら分子を恒常的に発現することを明らかにしました。しかしながら、口腔上皮細胞を各種 TLR 系ならびに NOD 系リガンドで刺激しても炎症性サイトカイン産生は認められませんでした^{1,4,5,9)}。一方同細胞をインターフェロン γ 等で前処理すると、上記 TLR 系ならびに NOD 系リガンド刺激に応じて高レベルの炎症性サイトカインを産生するようになります²⁾。

ペプチドグリカン認識蛋白 (PGRP) は昆虫から哺乳類に至るまで広く分布するパターン認識分子であり、PGN を認識する抗菌物質として知られています。ヒトでは、4種類の PGRP がクローニングされ、4種とも PGN に結合して抗菌作用を発揮します。口腔上皮細胞を各種 TLR 系ならびに NOD 系リガンドで刺激して PGRP 産生を指標に検討したところ、4種の PGRP はいずれもリガンド刺激により発現が増強されました⁴⁾。そこで、TLR 系および NOD 系リガンド刺激による PGRP 発現増強に際してのシグナル伝達系を検討するため、RNA 干渉法にて TLR 系ならびに NOD 系遺伝子発現を特異的に抑制したノックダウン細胞を調製しました。その結果、各種 TLR 系および NOD 系リガンド刺激による PGRP 発現増強作用は、それぞれ特異的なノックダウン細胞で著しく減弱しました⁴⁾。上皮細胞が産生する代表的な抗菌因子である β -defensin 2 を指標に検討したところ、同じように TLR 系ならびに NOD 系リガンド刺激により明瞭に増強されました^{5,6)}。これらの知見は口腔上皮組織の自然免疫系は過剰な炎症応答を回避する為に、炎症性サイトカイン産生応答を伴わず、専ら抗菌因子を産生することにより口腔粘膜の防御に与かっていると考えられます⁷⁾。なお、一連の研究の過程で、PGN に特有なアミノ酸、メソジアミノピメリン酸あるいはメソランチオンが単独でも NOD1 を活性化すること⁸⁾、さらに NOD 系と TLR 系の刺激を受けた単球系細胞は相乗的に活性化されることを発見しました³⁾。

今回の受賞の対照となった主要な論文

- 1) Uehara, A., Sugawara, S., Tamai, R. and Takada, H.:

Contrasting responses of human gingival and colonic epithelial cells to lipopolysaccharides, lipoteichoic acids and peptidoglycans in the presence of soluble CD14. *Med. Microbiol. Immunol.* 189: 185-192, 2001.

- 2) Uehara, A., Sugawara, S. and Takada, H.: Priming of human epithelial cells by interferon- γ to secrete cytokines in response to lipopolysaccharides, lipoteichoic acids and peptidoglycans. *J. Med. Microbiol.* 51: 626-634, 2002.
- 3) Uehara, A., Yang, S., Fujimoto, Y., Fukase, K., Kusumoto, S., Shibata, K., Sugawara, S. and Takada, H.: Muramyl-dipeptide and diaminopimelic acid-containing desmuremylpeptides in combination with chemically synthesized Toll-like receptor agonists synergistically induced production of interleukin-8 in a NOD2- and NOD1-dependent manner, respectively, in human monocytic cells in culture. *Cell. Microbiol.* 7: 53-61, 2005.
- 4) Uehara, A., Sugawara, Y., Kurata, S., Fujimoto, Y., Fukase, K., Kusumoto, S., Satta, Y., Sasano, T., Sugawara, S. and Takada, H.: Chemically synthesized pathogen-associated molecular patterns increase the expression of peptidoglycan recognition proteins via Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 in human oral epithelial cells. *Cell. Microbiol.* 7: 675-686, 2005.
- 5) Sugawara, Y., Uehara, A., Fujimoto, Y., Kusumoto, S., Fukase, K., Shibata, K., Sugawara, S., Sasano, T. and Takada, H.: Toll-like receptors, NOD1, and NOD2 in oral epithelial cells. *J. Dent. Res.* 85: 524-529, 2006.
- 6) Uehara, A., Fujimoto, Y., Kawasaki, A., Kusumoto, S., Fukase, K. and Takada, H.: Meso-diaminopimelic acid and meso-lanthionine, amino acids specific to bacterial peptidoglycans, activates human epithelial cells through NOD1. *J. Immunol.* 177: 1796-1804, 2006.
- 7) Takada, H. and Uehara, A.: Enhancement of TLR-mediated innate immune responses by peptidoglycans through NOD signaling. *Curr. Pharm. Des.* 12: 4163-4172, 2006.
- 8) Uehara, A. and Takada, H.: Functional TLRs and NODs in human gingival fibroblasts. *J. Dent. Res.* 86: 249-254, 2007.
- 9) Uehara, A., Fujimoto, Y., Fukase, K. and Takada, H.: Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol. Immunol.* 44: 3100-3111, 2007.

略歴

- 2003年3月 東北大学大学院歯学研究科(口腔微生物学分野)修士[博士(歯学)]
- 2003年4月~2006年3月 日本学術振興会特別研究員(PD)(口腔分子制御学分野)
- 2006年4月~2007年3月 東北大学大学院歯学研究科(口腔微生物学分野)助手
- 2007年4月より 東北大学大学院歯学研究科(口腔微生物学分野)助教(現在に至る)