

# Modulation of stromal cell-derived factor 1 alpha(SDF-1a) and its receptor CXCR4 in Porphyromonas gingivalis-induced periodontal inflammation

著者	孫 江
号	46
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯第210号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126744">http://hdl.handle.net/10097/00126744</a>

氏名(本籍) : 孫 江 (中国)

学位の種類 : 博士 ( 歯 学 ) 学位記番号 : 歯 博 第 2 1 0 号

学位授与年月日 : 2017 年 2 月 15 日 学位授与の要件 : 学位規則第 4 条第 2 項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Modulation of stromal cell-derived factor 1 alpha (SDF-1  $\alpha$ ) and its receptor CXCR4 in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontal inflammation (*Porphyromonas gingivalis* 感染歯周炎モデルにおける SDF-1 および同受容体CXCR4 の発現調節)

論文審査委員 : (主査) 教授 菅 原 俊 二  
教授 佐々木 啓 一 教授 齋 藤 正 寛

## 論文内容要旨

**Background:** The production of chemokines by tissue resident cells during inflammation is considered one of the main mechanisms involved in the formation of inflammatory infiltrates. Fibroblasts are the main resident cell type in gingival and periodontal ligament tissues, and their ability to produce chemokine stromal cell-derived factor 1 alpha (SDF-1  $\alpha$ ) and its receptor CXCR4 under stimulation by gram negative bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, commonly found in periodontal infections was investigated.

**Methods:** Western blots were used to assess SDF-1  $\alpha$  and CXCR4 protein expression levels in human gingival fibroblast cells (HGF-1) induced by Lipopolysaccharide (LPS) from *P. gingivalis* in the presence or absence of LY294002, a highly selective inhibitor of PI-3K/Akt. RT-PCR and quantitative Real-time PCR was performed using gingival mRNAs from periodontitis patients. Immunohistochemistry was performed to analyze the expression and subcellular localization of SDF-1  $\alpha$  and CXCR4, together with NF- $\kappa$ B phosphorylation, in specimens from patients with periodontitis and in an experimental rat periodontitis model.

**Results:** We found that *P. gingivalis* LPS up-regulated SDF-1  $\alpha$  and CXCR4 protein levels and elevated phosphorylation of the SDF-1  $\alpha$ -responsive NF- $\kappa$ B and Akt at 24 h in HGF-1 cells. SDF-1  $\alpha$  and CXCR4 mRNA and protein expression levels were high in all patients with periodontitis. In the *P. gingivalis*-induced rat experimental periodontitis model, SDF-1  $\alpha$  and CXCR4 immunoreactivity was higher in gingival and periodontal ligament tissues compared to the control.

**Conclusion:** Our data showed that PI-3K/Akt is an upstream participant in the *P. gingivalis* LPS-mediated induction of SDF-1  $\alpha$ . Taken together, these results suggest that the chemokine SDF-1  $\alpha$

and its receptor CXCR4 contribute to *P. gingivalis*-induced periodontal inflammation.

## 審査結果要旨

ケモカインは炎症反応の過程において組織に常在する細胞から産生される走化性因子であり、炎症性細胞の局所への浸潤を調節することにより病態形成に大きな影響を与える。ケモカインの一つである stromal cell-derived factor 1  $\alpha$  (SDF-1  $\alpha$ ) は G タンパク質共役受容体であるケモカイン受容体 CXCR4 のリガンドであり、SDF-1  $\alpha$  と CXCR4 の相互作用は個体発生、白血球遊走、及びがん転移などに重要な役割を果たすことが知られている。線維芽細胞は歯肉および歯根膜組織を構成する主要な細胞であり、SDF-1  $\alpha$  はこれらの細胞に発現していることが知られている。しかし SDF-1  $\alpha$  がどのような分子メカニズムで歯周炎の発症および進展に関与しているかについては明らかにされていない。本研究は、歯周病原菌の 1 つである *Porphyromonas gingivalis* 感染が、SDF-1  $\alpha$  とその受容体である CXCR4 の発現に与える影響について調べたものである。

本研究により以下に示す結果が得られた。① *P. gingivalis* のリポ多糖(LPS) でヒト歯肉線維芽細胞を刺激すると、SDF-1  $\alpha$  と CXCR4 の発現が亢進するとともに、NF- $\kappa$ B と Akt のリン酸化が誘導された。② *P. gingivalis* LPS 刺激による SDF-1  $\alpha$  と CXCR4 の発現亢進は、PI-3K/Akt カスケードの阻害剤である LY294002 により完全に抑制された。③ 7 名の歯周炎患者から採取した歯肉組織の可溶化サンプルすべてにおいて、SDF-1  $\alpha$  および CXCR4 の遺伝子ならびに蛋白の発現が認められた。④ *P. gingivalis* 感染ラット歯周炎モデルを用いて歯肉および歯根膜組織における SDF-1  $\alpha$  と CXCR4 の発現を組織学的に解析したところ、コントロールと比較して両者とも高い発現を呈していた。

以上の結果から、ヒト歯周炎患者由来の歯肉組織およびラット歯周炎モデル由来の歯肉組織において、SDF-1  $\alpha$  ならびに CXCR4 の発現が亢進していることが示され、その機序として *P. gingivalis* LPS 刺激を受けたヒト歯肉線維芽細胞では PI-3K/Akt 経路と NF- $\kappa$ B 経路の両者の活性化を介して SDF-1  $\alpha$  と CXCR4 の発現が亢進すること示された。

本研究で示した新たな知見は、SDF-1  $\alpha$  と CXCR4 が歯周炎の発症および進展に関与していることを示唆するものであり、歯周炎の病態像の全容解明に向けた重要な知見と考える。本研究の成果は歯周治療学をはじめとする臨床歯学に大きく貢献すると考えられることから、本論文が博士（歯学）の学位に相応しいものと判定する。