

論文名 : Prostaglandin transporting protein-mediated prostaglandin E<sub>2</sub> transport in lipopolysaccharide-inflamed rat dental pulp

(リポ多糖で誘発したラット炎症歯髄におけるプロスタグランジン輸送担体を介したプロスタグランジン E<sub>2</sub> 輸送の解析)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 大倉 直人

---

【目的】プロスタグランジン(PG) E<sub>2</sub>は炎症、疼痛などに関与する化学伝達物質であり、歯髄炎においてもその病態形成に関与することが確認されている。一方、膜輸送担体(トランスポーター)は細胞膜上に発現するタンパク質で、さまざまな内因性、外因性物質の細胞膜を介した輸送を司ることが知られている。PGの輸送には multidrug resistance associated protein (Mrp) 4、prostaglandin transporter (Pgt)などのトランスポーターの関与が注目されている。

我々はラット切歯歯髄で Mrp4 や Pgt の mRNA 発現をすでに確認しているが、炎症歯髄における PG トランスポーターの役割は不明である。そこで本研究は、①リポ多糖(LPS)で誘発した炎症歯髄における Mrp4 および Pgt タンパク質の局在、および、②ex vivo における PGE<sub>2</sub> 放出に対する Mrp4 阻害剤(dipyridamole)の影響を解析することを目的とした。

【方法】8週齢の Wistar 系ラットの上顎切歯歯髄に LPS を貼付することで歯髄炎を誘起させ、術後 24 時間に摘出した歯髄を用いて以下の実験に使用した。正常歯髄は未処置ラットから摘出した。Mrp4、Pgt および PGE<sub>2</sub> 合成酵素の一つである microsomal PGE<sub>2</sub> synthase (mPGES) の局在を蛍光抗体法で解析した。さらに、ex vitro での炎症歯髄からの PGE<sub>2</sub> 排出量に対する Mrp4 阻害剤 (dipyridamole) の影響を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)を用いて解析した。

【結果および考察】炎症歯髄、正常歯髄とも、Pgt、Mrp4 および mPGES がいずれも主として CD31 陽性の血管内皮細胞の一部に共発現することが確認された。従って、Pgt、Mrp4 が歯髄では主として血管内皮細胞に局在すること、およびこれらの細胞が PGE<sub>2</sub> 生合成活性を有することが示唆された。また、ELISA による解析の結果、炎症歯髄からの PGE<sub>2</sub> 放出量は dipyridamole 処理により有意に減少した。

以上の結果から、LPS で誘発した炎症歯髄では、血管内皮細胞で生合成された PGE<sub>2</sub> が Mrp4 を介して細胞外に排出輸送される可能性が示唆された。細胞外に放出された PGE<sub>2</sub> が、自己分泌あるいは傍分泌により血管内皮細胞に作用し、血管拡張や血管透過性亢進に関与することが推測された。

【結論】LPS で誘発した炎症歯髄では、Mrp4、Pgt および mPGES は主として血管内皮細胞で検出され、これらの細胞が PGE<sub>2</sub> の合成および膜輸送機構を備えることが示唆された。Mrp4 阻害剤添加によって PGE<sub>2</sub> 放出量が減少したことから、Mrp4 が PGE<sub>2</sub> を排出方向へ輸送することが示された。