

様式 10

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第 433号	氏名	西川 泰史
	甲口保 乙口 乙口保 口修			
審査委員	主査	吉本 勝彦		
	副査	吉村 弘		
	副査	岩本 勉		

題目

Calprotectin induces IL-6 and MCP-1 Production via Toll-Like Receptor 4 Signaling in Human Gingival Fibroblasts

(カルプロテクチンは、ヒト歯肉線維芽細胞のTLR4を介してIL-6, MCP-1の産生を誘導する)

要旨

歯周病は40歳以上の約8割が罹患しているとされる慢性炎症性疾患である。これまで細菌学的、病理学的、免疫学的等の様々な側面から、その病態形成が明らかにされてきたが、未だ不明な点も多い。

主に好中球等から分泌されるS100A8とS100A9分子の複合体であるカルプロテクチンは、歯周病患者の歯肉溝滲出液中に高レベルで存在することが明らかにされているが、歯周病の病態形成におけるカルプロテクチンの役割は不明である。

申請者は、「歯周病の病態形成においてカルプロテクチンがどのような役割を果たすのか」という課題に対し、歯肉線維芽細胞におけるカルプロテクチンの作用に着目した。本申請論文では、ヒト歯肉線維芽細胞における炎症関連因子の産生に及ぼすカルプロテクチンの影響を調べることを目的とし、①カルプロテクチン標的受容体発現の動態、②炎症関連因子の産生に及ぼすカルプロテクチンの影響、および③その細胞内シグナル伝達系を検討し、以下の結果を得た。

1) 歯肉線維芽細胞は口腔上皮細胞に比較して、恒常的にTLR4の発現を認めた。一方、RAGE発現レベルは有意に低かった。2) カルプロテクチンは歯肉線維芽細胞のIL-6およびMCP-1産生を誘導した。また、そのカルプロテクチン誘導性IL-6およびMCP-1産生・分泌は、①受容体であるTLR4および②シグナル経路であるMAPKsおよびNF- κ Bの阻害によって有意に抑制された。3) TLR4 siRNAを遺伝子導入した細胞では、陰性対照と比較して、カルプロテクチンによるp38MAPK, JNK, ERKおよびI κ Bのリン酸化が抑制された。また、TLR4 siRNA導入細胞では、陰性対照と比較して、カルプロテクチンによるMCP-1およびIL-6の分泌が有意に抑制された。本結果は、カルプロテクチンはTLR4を介してヒト歯肉線維芽細胞のMAPKおよびNF- κ B経路を活性化し、MCP-1とIL-6の産生・分泌を亢進することを示唆する。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士(歯学)の学位と授与するに十分に値すると判定した。