

氏名(本籍地) 田谷かほる (茨城県)
学位記および番号 歯学博士, 乙 第275号
学位授与の日付 平成21年9月30日
学位論文題名 「トレハロースはI κ B- α の分解を抑制してマクロファージからの炎症性サイトカイン産生を抑制する」
論文審査委員 (主査) 清浦有祐教授
(副査) 堀内 登教授
廣瀬公治教授

論文の内容および審査の要旨

申請者は、トレハロースの投与が卵巣摘出に伴うマウスとラットの骨密度の減少を抑制することを報告している。その他にも細菌内毒素を投与したマウスの破骨細胞数の増加をトレハロースが減少することや骨吸収に関与するサイトカインであるTNF- α やIL-6の産生もトレハロースが抑制することが報告されている。これらの報告から申請者はトレハロースが歯周病原性細菌の内毒素による炎症性サイトカインの産生を抑制する作用があるのではないかと仮説を立てて、以下の実験をおこなった。

マウスの腹腔マクロファージを採取して、歯周病原性細菌のLPSの刺激によってマクロファージから産生されるIL-1 β とTNF- α がトレハロースによって抑制される可能性を*in vitro*の実験系で調べた。トレハロースは培養12時間後のIL-1 β とTNF- α の産生を有意に抑制した。この抑制がmRNA発現の抑制を介しておこる可能性をリアルタイムRT-PCR法で調べた。トレハロースはLPSの刺激による培養12時間後のIL-1 β とTNF- α のmRNAの発現を有意に抑制した。IL-1 β やTNF- α の遺伝子発現はNF- κ Bによって調整されているが、このNF- κ Bの活性化にはI κ B- α のリン酸化と分解が必要である。そこで、トレハロースがI κ B- α の分解を抑制している可能性を調べた。I κ B- α に対する抗体を使用したWestern blot法ではトレハロースの添加でI κ B- α の分解が抑制されていることが示された。次にトレハロースの受容体であるT1R3がマクロファ

ージに発現しているか否かをRT-PCR法で調べた。その結果、T1R3が発現していることが確認され、トレハロースはマクロファージに結合することでIL-1 β とTNF- α の産生を抑制することが考えられた。

これらの結果から、LPS刺激によってマクロファージからIL-1 β とTNF- α が産生される際にT1R3にトレハロースが結合するとNF- κ Bの活性化に必要なI κ B- α の分解が抑制され、サイトカイン産生が低下すると考えられる。

本論文の審査は4月8日に3名の審査委員によっておこなわれた。まず、主査が申請者に対して論文内容の説明を求め、申請者から内容の詳しい説明があった。引き続き、各委員から質問があった。その主な内容は、1. I κ B- α 分解の抑制の他に考えられるメカニズム、2. トレハロース受容体のアゴニストを使用した実験の必要性、3. IL-1 β とTNF- α 以外のサイトカイン産生へのトレハロースの影響の有無であった。これらに対して申請者からは満足すべき回答が得られ、本研究に関して十分な理解があることが推察できた。本論文はトレハロースがマクロファージによる炎症性サイトカイン産生をNF- κ Bの活性化に必要なI κ B- α の分解を抑制することで低下させる可能性の一端を明らかにしたもので、歯科薬理学分野の基礎研究として意義あるものと考えられる。また、語学試験として本論文に関係する英文論文の和訳をおこなわせたが、十分な英語力を有すると認められた。

以上のことから、本審査委員会は学位授与に値すると判定した。

掲載雑誌

Archives of Oral Biology 54(2009)749~756