

令和2年1月28日

学位論文審査並びに最終試験結果報告書

大学院歯学研究科長 殿

主査 永野 恵司



副査 谷村 明彦



副査 加藤 幸紀



今般 虎谷 斉子 にかかわる学位論文審査並びに最終試験を行い下記の結果を得たので報告する。

記

1 学位論文題目

*Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS で長期間刺激した歯肉上皮細胞における炎症性サイトカインと細胞外マトリックス抑制因子のクルクミンによる発現抑制

2 論文要旨 別添

3 学位論文審査の要旨 別添（様式第12号）

4 最終試験の要旨 別添（様式第13号）

以上の結果 虎谷 斉子 は博士（歯学）の学位を授与する資格のものと判定する。

学位論文審査の要旨

主査 永野 恵司  
副査 谷村 明彦  
副査 加藤 幸紀



氏 名 虎谷 斉子

学位論文題目

*Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS で長期間刺激した歯肉上皮細胞における炎症性サイトカインと細胞外マトリックス抑制因子のクルクミンによる発現抑制

以下本文（15行目から1000字以内）

歯周炎は、歯周組織に定着する細菌によって進行する慢性炎症性疾患である。細菌の有する病原因子の刺激により、歯周組織から炎症性サイトカインが分泌されたり、コラーゲン等の細胞外マトリックスの分解が促進されたりすることで、歯周組織の損傷が進行する。

本申請論文は、ウコンの根茎抽出物であるクルクミンによる、歯周炎に対する抑制効果について検討した研究である。クルクミンは、古くから抗炎症作用を有することが知られており、すでに、歯周炎治療への利用も報告されている。しかし、歯周組織の炎症反応において重要な役割を演じる、歯肉上皮細胞に対するクルクミンの影響については、報告されていなかった。そこで、本申請研究では、申請者の所属するグループが開発した培養歯肉上皮細胞の慢性炎症誘発モデルを用い、クルクミンによる歯周炎抑制効果とその機序についての検討を行った。すなわち、歯肉上皮細胞に、歯周病原性細菌である *Porphyromonas gingivalis* の主要な病原因子であるリポ多糖体（LPS）を3日間暴露し、次にクルクミンで3日間処理することを3回繰り返し、その後、炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ およびIL-6）および細胞外マトリックスの分解に関わる因子（MMP-9およびTIMP-1）の転写活性（mRNA量）および培養上清中のタンパク質量を定量した。また、転写因子であるNF- $\kappa$ Bの活性化を定量した。

長期間のLPS刺激により、検討したすべての遺伝子発現の上昇がみられ、特に、IL-1 $\beta$ 、IL-6およびMMP-9は、タンパク質レベルでも有意な上昇が認められた。一方、クルクミン処理により、これらの上昇は非刺激のコントロールレベルにまで抑制された。また、LPS刺激により、NF- $\kappa$ Bの顕著な活性化が認められたが、クルクミンはこれを抑制した。以上のことから、*P. gingivalis* のLPSで歯肉上皮細胞を長期間刺激することで、NF- $\kappa$ Bの活性化を介した炎症性サイトカインや細胞外マトリックス分解因子の発現が上昇するが、クルクミンは、これらの活性化を転写レベルで抑制することが示された。

以上のように、本申請研究は、クルクミンによる歯周炎抑制機構を理解するための重要な知見を示しており、クルクミンの歯周治療への利用を促進する意義のある研究であると認められる。

最終試験（学力の確認）の要旨

主査 永野 恵司

副査 谷村 明彦

副査 加藤 幸紀

副査



氏 名 虎谷 齊子

以下本文（10行目から200字以内）

学位申請研究発表会及び討議会において、指摘された内容を十分に理解し、適切な回答がなされていた。すなわち、LPSの細菌種による相違について問われた際に、文献情報に基づいて回答されていた。また、LPSで歯肉上皮細胞を断続的に刺激することで、慢性炎症を再現したことに関する質問には、さらなる検討が必要としながらも、炎症性サイトカインの産生促進がみられるなど、少なくとも部分的には再現できていると考察し、説得力のある回答を述べていた。