

氏名(本籍地) 長崎慶太(大阪府)
 学位記および番号 歯学博士, 甲 第280号
 学位授与の日付 平成22年3月10日
 学位論文題名 「*Porphyromonas gingivalis*
 または Toll-like receptor 2リ
 ガンドが惹起するマウスマクロ
 ファージ様細胞J774.1のIL-6
 産生に対するalendronateの
 増強作用とetidronateの抑制
 作用」
 論文審査委員 (主査) 渡邊弘樹教授
 (副査) 清浦有祐教授
 木村裕一教授

論文の内容および審査の要旨

Bisphosphonates (BPs) は極めて有効な骨吸収抑制薬であるが、有害事象としてBPs関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, BRONJ) をおこすことが国内外で報告されている。申請者は、炎症性反応を増強させる炎症性サイトカインのinterleukin-6 (IL-6) がBRONJの発症に関与する可能性を考えて以下の実験をおこなった。

マウスマクロファージ様細胞のJ774.1を96well平底マイクロプレートに播種し、37°C 5% CO₂-95%湿空气中で16時間培養後、新たに窒素含有BPsであるalendronate、または窒素非含有BPsであるetidronateを添加して24時間培養した。そして、歯周病原性細菌である*Porphyromonas gingivalis*(*P. gingivalis*)、またはToll-like receptor (TLR) 2のリガンドであるPam₃CSK₄を加えてさらに24時間培養した。そして、培養液中に含まれるIL-6量をELISA法で測定した。実験結果は、以下のようであった。

1. Alendronateで前処理したJ774.1細胞の*P. gingivalis*によるIL-6産生は、alendronateで処理しなかった場合と比べて有意に増加した。また、Pam₃CSK₄によるIL-6産生もalendronate前処理で有意に増加した。2. Etidronateで前処理した場合に*P. gingivalis*によるIL-6産生は、etidronateで前処理しなかった場合と比べて有意に抑制された。また、Pam₃CSK₄によるIL-6産生もetidronateで有意に抑制された。3. Alendronate前処理

J774.1細胞の*P. gingivalis*によるIL-6産生の増強は、alendronate添加時にetidronateを共に添加して前処理することで有意に抑制された。また、alendronateで前処理したJ774.1細胞のPam₃CSK₄によるIL-6産生もalendronate添加時にetidronateを共に添加して前処理することで、有意に抑制された。

これらのことから、窒素含有BPsであるalendronateは炎症性疾患の発症に深く関わるIL-6産生を強く増強する作用があることが認められた。一方、窒素非含有のBPsであるetidronateはそれを抑制した。2種類のBPsの作用は、歯周病原性細菌である*P. gingivalis*、あるいはTLR2のリガンドであるPam₃CSK₄でJ774.1細胞を刺激した場合でも同様に認められた。*P. gingivalis*はTLR2を介して宿主細胞を刺激することでサイトカン産生を誘導することが明らかにされている。したがって、alendronateによるIL-6産生の増強とetidronateによる抑制は、TLR2を介したシグナル伝達経路にBPsが関与する可能性が考えられる。

本論文の審査は、2月1日に3名の審査委員によっておこなわれた。まず、主査が申請者に論文内容の説明を求め、申請者から詳しい説明があった。引き続き、各委員から質問と意見が述べられた。質問の主な内容は、1. IL-6が炎症性疾患の発症に関わるメカニズム、2. IL-6と顎骨壊死との関係について現在までに明らかにされていること、3. 実験に使用した細胞株の培養条件、4. BRONJが発症する詳細なメカニズムを明らかにするために今後おこなうべき実験系などについて質疑応答がおこなわれた。それらに対して、申請者から満足すべき回答を得ることができた。

本研究は、窒素含有BPsのalendronateがTLR2を介した刺激による宿主細胞からのIL-6の産生を増強し、窒素非含有のBPsであるetidronateが抑制することを明らかにしたものである。この結果は、歯科医学における重要な研究課題であるBRONJの発症メカニズムの一端を明らかにするもので、口腔感染症学分野の基礎研究として意義あるものと考えられる。したがって、本審査委員会は申請者に学位を授与することを認めた。

掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第37巻, 2号 85~92