




学位論文審査の要旨

受理番号	第335号	氏名	渡辺 敦
審査委員氏名	主査	清浦 有祐	
	副査	福井 和徳	
		廣瀬 公治	
			印
			印
論文題名			
レチノイン酸はヒト歯肉上皮細胞からの抗菌ペプチド産生を誘導する			
論文審査の要旨 (1, 500字以内)			
<p>ビタミン A の活性代謝物であるレチノイン酸は、免疫機能に対し多彩な役割を果たしていることが知られている。しかしながら、口腔の免疫機能に及ぼすレチノイン酸の影響を検討した報告は少ない。そこで本研究は、口腔の自然免疫を担う重要な液性因子である抗菌ペプチド LL-37 に着目し、歯肉上皮細胞からの LL-37 の産生に与えるレチノイン酸の影響について検討することを目的とした。</p> <p>ヒト歯肉上皮細胞は Ca9-22 を用いた。同細胞は 10%ウシ胎児血清添加 D-MEM にて培養を行った。単層を形成した Ca9-22 に所定の濃度のオールトランス型レチノイン酸(ATRA)を添加し、さらに培養を継続した。培養終了後、Ca9-22 から total RNA を回収し、逆転写を行った後、抗菌ペプチド LL-37 の mRNA 発現を real time PCR にて解析した。また、培養上清中に産生された LL-37 タンパクは ELISA</p>			

注：本要旨は、そのまま学位授与の公表として歯学誌に掲載するので、内容は「学位論文内容および審査の要旨」として、1,300字以上1,500字以内の字数で記載する

法により定量を行った。さらに、ATRA の及ぼす Ca9-22 における LL-37 発現機構を調べるために、ATRA の核内受容体である RARs と RXRs の発現動態についても同様に real time PCR にて解析を行った。

Ca9-22 における LL-37 mRNA の発現および同タンパクの産生は ATRA の添加に伴い促進され、さらにそれと同時に核内に存在する ATRA 受容体である RAR α , β と RXR β の mRNA 発現が誘導された。以上の結果から、ATRA はヒト歯肉上皮細胞からの抗菌ペプチドである LL-37 の mRNA 発現および同タンパクの産生を促進することにより、口腔の自然免疫系を賦活する可能性が示された。さらに、ATRA によるこれらの賦活作用発現は核内受容体である RAR および RXR の発現が促進された結果であることが示され、Ca9-22 からの ATRA による LL-37 産生促進には特定のアイソフォームの核内受容体が関わることを示唆された。

本研究で、栄養素の一つであるビタミンAの活性代謝物が口腔上皮からの抗菌ペプチドの産生を促進させる可能性が示された。よって、矯正治療中の口腔内環境を良好に維持するための方策の一つとして、適正な栄養素摂取を考慮することも考えられる。

本論文に関しての審査委員会は平成26年1月16日、午後1時より開催された。始めに申請者から論文の要旨について説明がなされた。その後、審査委員から質問があった。その主なものは、1)目的：レチノイン酸に着目した理由、2)方法：RAR γ の検討について、3)結果：RXR α の発現が促進された理由、4)考察：本研究成果の臨床応用の可能性とその場合の問題点などであった。

これらの質問に対して、申請者からは適切な回答が得られた。また、審査委員より①方法、考察、結論の文章の一部修正、②図の修正、③文献引用の追加の指摘があった。後日、指摘事項が確実に加筆修正されたことを各審査委員は確認した。今回の研究は、口腔の自然免疫に関わる抗菌ペプチドの産生が栄養素の摂取によって亢進する可能性を in vitro の実験系で明らかにしたものである。この研究成果は、齲蝕・歯周病の予防に果たす栄養の重要性を自然免疫の観点から指摘したもので、歯科医学研究の発展に寄与するものと考えられる。審査委員会は、本論文が申請者に博士(歯学)の学位を与える十分な価値があるものと判定した。