

氏名(本籍地) 伊藤榮一(神奈川県)  
 学位記および番号 博士(歯学), 甲 第303号  
 学位授与の日付 平成24年2月3日  
 学位論文題名 「*Candida albicans*によってマ  
 クロファージ様細胞から誘導さ  
 れるサイトカイン産生に対する  
 alendronateの増強作用」  
 論文審査委員 (主査) 廣瀬公治教授  
 (副査) 米原典史教授  
 清浦有祐教授

### 論文の内容および審査の要旨

骨粗鬆症治療薬のbisphosphonates(BPs)は、有害事象としてBPs関連顎骨壊死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, BRONJ)が起こすことが知られている。BRONJの発症誘因の一つに歯周病原性細菌などの口腔細菌があることが報告されているが、高齢者の口腔内に多く認められる真菌である*Candida albicans*(*C. albicans*)の関与を調べた報告はない。そこで本研究では、BPsが*C. albicans*に対する宿主の炎症性サイトカイン産生に及ぼす影響をマウスマクロファージ様細胞であるJ774.1細胞を使用して調べた。

実験に用いたPBsは、alendronateとetidronateである。また、*C. albicans*はOH-1株を95℃30分加熱処理したものを用いた。マウスマクロファージ様細胞J774.1細胞は96wellマイクロウエルプレートを使用して5%CO<sub>2</sub>37℃条件下で16時間培養した。その後、alendronateを添加し24時間培養を行い、さらに*C. albicans*を加えさらに24時間培養を継続した。培養終了後、各ウエルの培養上清を回収し、そこに含まれるIL-6及びMCP-1量をELISA法で測定した。

Alendronateを100μMの濃度で添加後、*C. albicans*加熱死菌をmultiplicity of infection(MOI)10の濃度で添加した場合、*C. albicans*加熱死菌を単独で加えた場合よりも有意に高いIL-6の産生が認められた。一方、J774.1細胞からのMCP-1産生に及ぼすalendronateの結果は、*C. albicans*加熱死菌単独添加で認められたMCP-1の産生になんら影響を及ぼさなかった。

BPsにはalendronateと異なるetidronateのような窒素非含有のものがある。そこで、これら二種のBPsの相互作用を、100μMのalendronateと共にetidronateを所定の濃度を加えて24時間培養後、さらに*C. albicans*加熱死菌をMOI10の濃度で添加して24時間培養することで検討した。その結果、100μMのetidronateはalendronateによるIL-6産生増強作用を有意に抑制した。しかし、同様の実験系においてetidronateはJ774.1細胞からのMCP-1産生に有意な影響を及ぼさなかった。

以上の結果は、無菌顎患者のように歯周病原性細菌の口腔内の保有菌数が少ない場合でも真菌によってサイトカインネットワークが乱れてBRONJが発症する可能性を示唆するものである。

本論文に関しての審査委員会は平成24年1月19日に開催された。審査委員より、1) BPsの作用を検討する宿主細胞としてマクロファージ系を選択した理由、2) *C. albicans*を実験に供する際に死菌とした理由、3) IL-6で認められたBPsの効果はMCP-1において認められなかった理由及び4) 本研究の臨床歯科医学的意義について質疑があり、いずれについても申請者からの確かな回答が得られた。また委員会において、論文の文章及び図の加筆等の指摘があったが、後日提出された論文では適切に修正されていた。

本論文は歯科医学の発展に寄与するものと考えられ、申請者は学位授与に値すると判定した。

### 掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第39巻, 2号 95~102