

氏名(本籍地) 渡辺 敦(東京都)  
 学位記および番号 博士(歯学), 甲 第331号  
 学位授与の日付 平成26年3月10日  
 学位論文題名 「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」  
 論文審査委員 (主査) 清浦有祐教授  
 (副査) 福井和徳教授  
 廣瀬公治教授

### 論文の内容および審査の要旨

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。

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 $\alpha$ 、 $\beta$ とRXR $\beta$ 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与することが示唆された。

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。

本論文に関する審査委員会は平成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 $\gamma$ の検討について、3) 結果：RXR $\alpha$ の発現が促進された理由、4) 考察：本研究結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り、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ある。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)の学位を与える充分な価値があるものと判定した。

### 掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第41巻, 3, 4号 99~105