

氏名(本籍地) 寺本育司(和歌山県)  
 学位記および番号 博士(歯学), 甲 第339号  
 学位授与の日付 平成27年3月10日  
 学位論文題名 「アジスロマイシンの免疫修飾作用」  
 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

【研究目的】 歯周炎治療に有効であると報告されている抗菌薬のアジスロマイシンは、炎症性サイトカインの産生を抑制するなど宿主の免疫を修飾する作用があることが知られている。しかしながら、過度の免疫修飾は局所におけるサイトカインネットワークを攪乱する要因ともなる。そこで、アジスロマイシンの免疫修飾作用の一端を明らかにすることを目的に、歯周局所における重要な免疫担当細胞であるマクロファージを用い検討を行った。

【研究方法】 マウスマクロファージ様細胞として用いたJ774.1細胞にアジスロマイシンと *Porphyromonas gingivalis* (P. g) の生菌を添加し所定の時間培養を行った。培養終了後、細胞培養上清を回収し、そこに含まれるMCP-1, IL-6 およびIL-10産生量をELISA法にて定量を行った。

【研究結果】 アジスロマイシンはP. gが誘導するJ774.1からのモノカインであるMCP-1および炎症性サイトカインであるIL-6の産生を、その濃度依存的に促進することが示された。さらに、その促進効果は培養時間依存性であった。一方、アジスロマイシンはJ774.1細胞からの炎症抑制性サイトカインであるIL-10の産生に対しては、何等影響を与えなかった。

【考察】 MCP-1は、好中球や単球を感染局所にリクルートするモノカインであり、炎症反応に強く関与している。また、IL-6は代表的な炎症性サイトカインである。そして、歯周組織構成細胞を用いた実験において、MCP-1とIL-6は歯周病原性細菌によりその産生が促進されることが知られている。今回、アジスロマイシンがP. gが誘導したマクロファージからのこれら活性物質の産生を

さらに促進させる結果を得た。炎症反応は微生物感染に対する宿主の感染防御において不可欠のものである。よって、アジスロマイシンによる免疫修飾が適切な範囲内にあるものであれば、歯周病の予後には有利に作用する。しかし、アジスロマイシンの投与量や投与期間によっては過剰な炎症性サイトカイン等の産生を来し、その結果より、重篤な歯周組織の破壊を来す可能性に注意する必要があることを今回の結果は示している。よって、アジスロマイシンをはじめとする抗菌薬を歯周病治療に使用する際には抗菌薬による宿主の免疫修飾に充分留意しなくてはならないと考える。

【結論】 アジスロマイシンは、J774.1細胞においてP.gが誘導するMCP-1とIL-6の産生をさらに促進したがIL-10の産生には何等影響を与えなかった。

【審査の過程と結果】 本論文に関しての審査委員会は平成27年1月22日午後1時より開催された。はじめに申請者からの論文の要旨について説明があり、その後、審査委員から次の質疑があった。1) 研究目的：アジスロマイシンの作用をマクロファージを用いて検討する意義について。2) 研究方法：実験で用いたアジスロマイシン濃度の妥当性およびP. gの挙動について。3) 考察：今回認められたアジスロマイシンによる産生促進メカニズムについて、またその臨床的意義について。これら質問に対し申請者からは適切な回答が得られた。また、審査委員の指摘により、①抄録、緒言、方法、結論、考察の文の修正、②図の修正の指摘がなされ、後日、適切に加筆修正されたことを各委員が再確認した。

本研究は、歯周病治療において抗菌薬を使用することは、単にその有益性のみならず害作用を惹起する可能性があることを基礎的実験結果を基に明瞭に提示したものであり、将来的に歯周病の薬物治療における基礎的知見となる可能性が期待され、歯科臨床に多大な貢献をもたらすものと考えられる。よって審査委員会は、本論文が申請者に博士(歯学)の学位を授与するのに十分な価値があるものと認め合格と判定した。

### 掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第42巻, 3号 45-53 2015