

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第 425号	氏名	進藤 智
審査委員	主査	石丸 直澄	副査	三宅 洋一郎
			副査	田中 栄二

題目

Genipin inhibits MMP-1 and MMP-3 release from TNF- α -stimulated human periodontal ligament cells

(genipinはTNF- α が誘導するヒト歯根膜細胞のMMP-1およびMMP-3産生を抑制する)

要旨

【背景と目的】. 歯周病は歯周病関連細菌により惹起される炎症性疾患であり、細菌に対する宿主の免疫応答が歯周組織破壊に関与している。一方、クチナシの実に含まれる genipin は漢方薬の成分で、抗炎症作用のあることで近年注目されている。そこで、genipin が TNF- α で刺激したヒト歯根膜細胞(HPDLC)の MMP-1 および MMP-3 産生に与える影響についてシグナル伝達経路の解析を含め検討を行った。

【材料と方法】Lonza 社より購入した HPDLC を、10%FBS を含む DMEM 培地にて培養を行い、genipin あるいはシグナル伝達阻害剤にて前処理後、TNF- α にて刺激を行い、MMP-1、MMP-3 および TIMP-1 の産生に関して ELISA 法にて検討を行った。さらに、genipin が影響を及ぼすシグナル伝達経路を解明するために MAPK(p-38、ERK、JNK)および AMPK のリン酸化に関して Western blot 法にて検討を行った。

【結果と考察】Genipin は TNF- α によって誘導された HPDLC の MMP-1 および MMP-3 産生を有意に抑制したが、TIMP-1 産生には影響を与えなかった。さらに genipin は TNF- α によって活性化された HPDLC の ERK、JNK および AMPK のリン酸化を抑制した。シグナル伝達阻害剤が HPDLC の MMP-1 および MMP-3 産生に与える影響を検討した結果、ERK 阻害剤および AMPK 阻害剤が MMP-1 および MMP-3 産生を有意に抑制することが明らかとなった。さらに、ERK 阻害剤は TNF- α によって誘導される HPDLC の AMPK のリン酸化を抑制した。以上の結果から、genipin は TNF- α によって誘導される HPDLC の ERK/AMPK シグナル抑制を介して、MMP-1 および MMP-3 産生を抑制することが明らかとなった。

【結論】本研究の結果から、genipin は HPDLC から産生される MMP-1 および MMP-3 産生を阻害することによって、歯周炎によって生じる歯周組織破壊を抑制する可能性が示唆された。このことから、genipin を用いた新たな歯周炎治療への応用の可能性が考えられる。よって、本研究は博士(歯学)の学位にふさわしいと判断するものである。