

様式10

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="checkbox"/> 甲	第 459 号	氏名	高木 亮輔
	<input type="checkbox"/> 口保			
審査委員	<input type="checkbox"/> 乙	主 査 尾崎 和美	副 査 馬場 麻人	副 査 吉村 弘
	<input type="checkbox"/> 口保			
	<input type="checkbox"/> 修			

題 目

S100A9 Increases IL-6 and RANKL Expressions through MAPKs and STAT3 Signaling Pathways in Osteocyte-like Cells

(S100A9は、骨細胞様細胞においてMAPKsおよびSTAT3シグナル伝達経路を介してIL-6およびRANKLの発現を増加させる)

要 旨

カルシウム結合タンパク質である S100 タンパク質は、現在までに 20 種類のファミリーが同定されており、なかでも S100A8 および S100A9 のヘテロダイマーであるカルプロテクチンは、多くの慢性炎症性疾患で発現が亢進しており、潰瘍性大腸炎のバイオマーカーとして注目を集めている。歯周組織破壊を起こす慢性炎症性疾患である歯周病においても、歯周病患者の歯肉溝滲出液中で高レベルのカルプロテクチンが検出されることから、カルプロテクチンが歯周組織の炎症反応において重要な役割を果たすことが示唆されている。

本研究は、S100A8 および S100A9 が歯周病の病態形成に及ぼす影響を解明することを目的に、マウス骨細胞様細胞 (MLO-Y4-A2) を用いて炎症性サイトカインおよび骨代謝関連因子の発現に及ぼす S100A8 および S100A9 の影響とそのメカニズムを検討した。

S100A9 は、炎症性かつ骨吸収性サイトカインである IL-6 および骨代謝関連因子である RANKL の mRNA 発現とタンパク産生を濃度依存的に増強した。また、カルプロテクチンのレセプターである RAGE や TLR4 の siRNA 導入による knockdown や、p38, ERK あるいは STAT3 の特異的阻害剤によって、S100A9 誘導性 IL-6 および RANKL の mRNA 発現やタンパク産生の増強が有意に抑制された。これらの結果から、S100A9 が骨細胞において RAGE-, TLR4-p38, ERK, STAT3 シグナル伝達経路を活性化することにより、IL-6 および RANKL の発現を増強させることが明らかとなり、歯周病の炎症状態や歯槽骨吸収を増悪させる可能性を有することが示された。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士 (歯学) の学位を授与することに十分に値すると判断した。