

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="radio"/> 甲口保 乙口保 <input type="radio"/> 乙口保 <input type="radio"/> 口修 第 462 号	氏名	木戸 理恵
審査委員	主査 藤猪 英樹 副査 松香 芳三 副査 日野出 大輔		

題目

Advanced glycation end-products increase lipocalin 2 expression in human oral epithelial cells
 (最終糖化産物は口腔上皮細胞におけるLipocalin2の発現を増加させる)

要旨

歯周病は、糖尿病合併症の一つであり、糖尿病合併症の主要原因因子である最終糖化産物(Advanced Glycation End-products: AGEs)は、歯周組織中にも蓄積し、歯周組織の炎症反応や組織破壊に関与しているが、口腔上皮細胞に対する影響に関する報告は少ない。また、Lipocalin2 (LCN2)は、上皮細胞や免疫細胞などで発現し、抗菌活性や炎症反応調節作用を有し、糖尿病患者の血清中での増加に加えて、歯周病変の歯肉溝滲出液中でも有意に高いことが示されている。しかし、糖尿病関連歯周炎への影響については明らかではない。

本研究では、糖尿病関連歯周炎における LCN2 の発現や影響を調べるために、口腔上皮細胞を用いて、AGEs や歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS (*P.g*-LPS)による LCN2 発現とその調節機構を調べ、また LCN2 の歯周炎病態への影響について検討した。

AGEs は、ヒト口腔上皮細胞(TR146細胞)において、Receptor for AGE (RAGE), MAPKs (p38, ERK)および NF- κ B 経路を介して、濃度依存的に LCN2 の遺伝子発現とタンパク質産生を増強させた。一方、*P.g*-LPS による口腔上皮細胞での LCN2 発現増強は認められなかった。また、AGE 誘導性 LCN2 の作用を調べるために、口腔上皮細胞と好中球様細胞に分化させた HL-60(ヒト前骨髄球性白血病細胞)との共培養実験を行った結果、AGEs により上皮細胞から発現された LCN2 は、24p3R (LCN2 Receptor)を発現する好中球様分化 HL-60 細胞に対して、IL-6 遺伝子発現を抑制させる一方で、その遊走を促進させた。これらのことから、LCN2 は、その炎症反応調節作用により、糖尿病関連歯周炎の病態形成に対して複雑な影響を及ぼしていることが示唆された。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する研究内容であり、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。