

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	氏名	LEW JUNG HWAN
審査委員	主 査 吉本 勝彦 副 査 吉村 弘 副 査 岩本 勉		

題 目

High Glucose-Mediated Cytokine Regulation in Gingival Fibroblasts and THP-1 Macrophage: a Possible Mechanism of Severe Periodontitis with Diabetes

(高グルコースによる歯肉線維芽細胞とTHP-1マクロファージのサイトカイン制御：糖尿病患者における歯周病重症化機序)

要 旨

古くから、歯科領域では糖尿病患者の歯周病は重症化するとされているが、その病態機序は不明である。本研究の目的は、糖尿病患者における歯周病の重症化機序の一端を解明することである。このため、臨床研究として当該患者における歯周病および糖尿病関連因子の統計学的関連性の有無を横断的に解析し、さらに基礎研究として歯肉線維芽細胞とマクロファージ (Mφ) を標的細胞とし、それらの細胞間クロストークを制御するサイトカインネットワークにおける高グルコース (HG) の細胞生物学的影響を検討した。

本申請論文において、申請者は「糖尿病患者の歯周炎組織中に有意に存在する炎症関連因子は何か」という課題に対し、臨床研究として、糖尿病患者および非糖尿病患者群間の歯肉溝滲出液 (GCF) 中の炎症性サイトカイン IL-1β および可溶性 IL-6 受容体 (sIL-6R) の量的差異を検討した。基礎研究においては、高グルコース状態で培養した ① THP-1 Mφ における IL-1β および sIL-6R の産生性、② 歯肉線維芽細胞における蛋白分解酵素 MMP-1 の産生性を検討し、以下の結果を得た。

【臨床研究】糖尿病患者群において、GCF 中の IL-1β と sIL-6R レベルは、HbA1c 値と有意な相関を認めた。【基礎研究】 1) HG は、THP-1 Mφ の sIL-6R 産生を有意に誘導した。 2) HG は、歯肉線維芽細胞の IL-1β および IL-6+sIL-6R による MMP-1 の産生誘導を有意に促進した。この MMP-1 産生誘導は mitogen-activated protein kinase (MAPK) および NF-κB 系の阻害によって有意に抑制された。 3) HG は、歯肉線維芽細胞の IL-1β および IL-6+sIL-6R による IκBα, p44/42 MAPK のリン酸化を増強した。 4) HG 下で培養した THP-1 Mφ の培養上清の添加によって、歯肉線維芽細胞の MMP-1 産生は有意に誘導された。この MMP-1 産生は IL-1 受容体アンタゴニストの前処理によって有意に抑制された。

以上のことより、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、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) の学位を授与するに十分に値すると判定した。