

論文審査の結果の要旨

氏名：牧野 公 亮

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Infection of Epstein-Barr virus in periapical granulomas and its reactivation by butyric acid from

Porphyromonas endodontalis

(歯根肉芽腫内における Epstein-Barr virus 感染と *Porphyromonas endodontalis* から産生される酪酸による EBV 再活性化)

審査委員：(主査) 教授 浅野 正 岳

(副査) 教授 小木曾 文 内

教授 落合 邦 康

教授 佐藤 秀 一

根尖性歯周炎は、根尖歯周組織の口腔常在菌感染により、根尖周囲の細胞から種々のサイトカインや成長因子が放出され、炎症が憎悪する。しかし、根管内の無菌化を図っても治癒しない症例が多く存在することから、細菌以外の微生物が関与している可能性が示唆される。近年、Epstein-Barr virus (EBV) が根尖病巣から検出されたとの報告があるが、根尖病巣内での EBV 感染の有無や EBV 感染細胞の局在などについては明らかにされていない。

EBV は、伝染性単核球症の原因ウイルスとして知られているが、種々の炎症性サイトカインの発現を誘導させることから、局所炎症の病因もしくは組織および細胞損傷に関わる可能性が考えられる。また、EBV は生体内に感染した後に潜伏状態で存在しているが、近年、歯周病原細菌の代謝産物である *n*-酪酸が EBV 感染細胞内の前初期遺伝子である BZLF-1 発現を誘発し、EBV を再活性化させることが報告された。

そこで著者は、歯根肉芽腫内での EBV 感染を確認するとともに根尖性歯周炎の起原菌である *Porphyromonas endodontalis* に着目して *P. endodontalis* による EBV 再活性化を検討することを本研究の目的とした。

日本大学歯学部倫理委員会の承認の下、外科的歯内治療により摘出された歯根肉芽腫を供試試料とし、EBV DNA (real-time PCR)、EBV-encoded small RNA (EBER) 陽性細胞 (*in situ* hybridization 法) および latent membrane protein 1 (LMP-1) 発現細胞 (免疫組織化学的方法) の検索を行った。加えて歯根肉芽腫内に感染している *P. endodontalis* (real-time PCR) を検索した。

また、*P. endodontalis* (JCM8526 菌株) 培養上清中の *n*-酪酸濃度を測定した。さらに EBV 感染 B 細胞である Daudi に、*n*-酪酸または *P. endodontalis* の培養上清を添加し、BZLF-1 mRNA の発現 (real-time PCR) を比較検討した。

その結果、以下の結論が得られた。

1. 歯根肉芽腫で EBV DNA および *P. endodontalis* を検出した。
2. 歯根肉芽腫内の B 細胞および形質細胞に EBER および LMP-1 発現が認められたことにより、EBV 感染細胞の局在を確認した。
3. *P. endodontalis* から産生される *n*-酪酸によって EBV 感染 B 細胞 (Daudi) 内の BZLF-1 mRNA 発現は有意に増加した。

以上のように、本研究は歯根肉芽腫内に感染した EBV が *P. endodontalis* から産生される *n*-酪酸によって再活性化され、根尖性歯周炎の病態や進行に影響を与える可能性を示唆したものであり、歯内療法ならびに関連歯科臨床分野に寄与するところが大きいものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 28 年 3 月 9 日