

論文審査の結果の要旨

氏名：長 嶋 秀 和

博士の専攻分野の名称：博士 (歯学)

論文題名：CXCR4 signaling contributes to periodontal mechanical hypersensitivity and alveolar bone resorption in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in mice

(CXCR4 シグナルは *Porphyromonas gingivalis* によって誘導されるマウス歯周炎の機械痛覚過敏と歯槽骨吸収に関与する)

審査委員：(主査) 教授 今 井 健 一

(副査) 教授 佐 藤 秀 一

教授 浅 野 正 岳

教授 岩 田 幸 一

歯周炎は、細菌感染によって引き起こされる炎症性疾患であり、歯周組織の破壊と歯槽骨の吸収を伴うが、他の炎症性疾患と異なり痛みを伴わず進行するため、発見と治療が遅れる。歯周炎の発症と進展には、バイオフィルムに生息する口腔細菌が複合的に関与しているが、中でも *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) は最も重要な病原菌である。*P.g.* の病原因子として知られる線毛は、本菌の歯周ポケット内への定着に関わるが、マクロファージに発現するケモカイン受容体：CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) を介して細胞内シグナルを亢進させることで、宿主の免疫応答を抑制することも知られている。歯周炎の進行にともない免疫応答が抑制されると、疼痛感覚も抑制される可能性があるが、マクロファージにおける CXCR4 シグナルの活性化と歯周組織の疼痛調節機構との関連性は解っていない。また、CXCR4 は歯周組織の破骨細胞にも発現していることから、CXCR4 を介するシグナル伝達が歯槽骨吸収にも関与することが考えられるが、その詳細は不明である。

そこで、本論文の著者は、*P.g.* 播種によって惹起されるマウス歯周炎において、CXCR4 を介するシグナル伝達が歯周組織の機械痛覚と歯槽骨吸収にどのように関与するのかを調べるために、生理学的、組織学的およびマイクロコンピュータ断層撮影解析を行い検討した。

その結果、以下の結論を得た。

1. *P.g.* 播種によって、歯周組織に炎症細胞の著明な浸潤が認められたが、歯肉への機械刺激に対する逃避反射閾値は低下しなかった。
2. *P.g.* 播種群と比較して、抗 CXCR4 中和抗体投与群では逃避反射閾値が有意に低下するとともに、CXCR4 陽性マクロファージ数と疼痛閾値の調節に関与する一酸化窒素 (NO) の産生増加が認められた。
3. 抗 CXCR4 中和抗体による逃避反射閾値の低下作用は、NO 合成酵素阻害剤：L-NAME により部分的に緩和された。
4. *P.g.* 播種による上顎第二臼歯根分岐部の歯槽骨吸収は、抗 CXCR4 中和抗体投与により抑制された。

以上の結果から、*P.g.* による CXCR4 シグナルの亢進は、NO の放出阻害を介して歯周炎の無痛性進行に関与するのみならず、歯槽骨吸収においても重要な役割を担っていることが明らかとなった。本研究の成果は、新たな歯周炎の治療戦略を考えるうえで重要な基礎的知見を提示しており、歯周病学ならびに関連歯科領域分野に寄与するものと考えられた。

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29年3月8日