

論文審査の結果の要旨

氏名：石 井 佳 笑

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：The expression of Forkhead box transcription factor class O3a and Caspase-3 in human periapical granulomas

（歯根肉芽腫における Forkhead box transcription factor class O3a および Caspase-3 の発現）

審査委員：（主 査） 教授 川 戸 貴 行

（副 査） 教授 小 木 曾 文 内

教授 浅 野 正 岳

教授 佐 藤 秀 一

根尖性歯周炎は口腔常在菌の根管内への感染により、根尖部歯周組織に発症する炎症性疾患である。炎症の拡大に伴って骨吸収および膿瘍形成を認め、その後、膿瘍の器質化に伴い歯根肉芽腫と呼ばれる病態となる。歯根肉芽腫は様々な臨床症状を引き起こし、感染根管治療で症状の改善が認められないこともしばしば報告されている。これまでに、根尖性歯周炎の病態解明を目的としてサイトカインや成長因子などの炎症性メディエーターの研究が行われてきた。しかしながら、歯根肉芽腫の発生と遷延のメカニズムは未だに明らかにされていない。

Forkhead box transcription factor class O (FoxO) は、Forkhead box と言われる DNA 結合ドメインをもつ転写因子で、18 種類のサブファミリーで構成されている。哺乳類においては FoxO1, FoxO3, FoxO4 および FoxO6 が存在し、細胞の生存、増殖および DNA 損傷修復反応に関連しているとされている。中でも FoxO3a は、関節リウマチ等の慢性炎症性疾患で発現しているとの報告がある。しかし、口腔内の慢性炎症性疾患で骨吸収を伴う根尖性歯周炎における FoxO3a の関与は検討されたことはなく、未だにその詳細は不明である。

一方 Caspase は、Cysteine protease ファミリーに分類されるタンパク分解酵素で、アポトーシスを起こすシグナル伝達経路に関与していると言われている。中でも Caspase-3 は Apoptosis repressor with caspase recruitment domain を介して FoxO3a により活性化が抑制される。その結果、心筋細胞におけるアポトーシスが阻害されるとの報告がある。

本研究では、歯根肉芽腫および健常歯肉組織における FoxO3a タンパクの発現および Caspase-3 遺伝子の発現を検討することを目的とし、免疫組織化学的および分子生物学的分析を行った。日本大学歯学部付属歯科病院歯内療法科で根尖切除術または抜歯術を実施した患者より採取した根尖病変組織 ($n=30$) のうち、病理組織学的に歯根肉芽腫と診断された試料 ($n=26$) を使用した。また、完全水平埋伏智歯の抜去の際に採取した健常歯肉組織 ($n=5$) をコントロールとして用いた。FoxO3a の発現は蛍光二重染色法で、Caspase-3 の発現は real-timePCR 法で調べた。

その結果、以下の結論が得られた。

1. 歯根肉芽腫中の好中球、T リンパ球および B リンパ球の核内において、FoxO3a タンパクの発現が認められた。
2. 健常歯肉組織では、FoxO3a タンパクの発現は認められなかった。
3. 歯根肉芽腫および健常歯肉組織において、Caspase-3 遺伝子の発現が認められた。
4. 歯根肉芽腫における Caspase-3 遺伝子発現は、健常歯肉組織と比較し有意に低かった。

以上のように、本研究は歯根肉芽腫と健常歯肉組織では、FoxO3a および Caspase-3 の発現状態が異なることを明らかにし、歯根肉芽腫の発症と遷延のメカニズムに新たな知見を得たものであり、歯内療法学ならびに関連する歯科臨床の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30年3月7日