

論文審査の結果の要旨

氏名：関 啓 介

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Stress- and cell death-related signals in nerve growth factor-treated PC12 cells are differentially affected by varying butyric acid amounts

（酪酸が NGF 処理 PC12 細胞のストレスおよび細胞死関連シグナルに及ぼす影響）

審査委員：（主 査） 教授 佐 藤 秀 一

（副 査） 教授 今 井 健 一

教授 川 戸 貴 行

教授 鈴 木 直 人

本邦において成人の約 8 割が罹患している歯周病は、歯を喪失する最も大きな要因であるのみならず、近年では糖尿病や喫煙性肺炎など様々な全身疾患の誘因としても注目されている。しかし、歯周病は他の炎症性疾患と異なり無痛性に進行するため、患者の自覚症状に乏しく発見と治療が遅れる。グラム陰性嫌気性桿菌である *Porphyromonas gingivalis* は最も重要な歯周病原菌であるが、代謝産物として短鎖脂肪酸のひとつである酪酸を大量に産生する。酪酸は免疫系細胞や歯肉線維芽細胞のアポトーシスを誘導するなど多くの生物活性を有する。興味深いことに、酪酸が神経細胞の変性と神経突起の収縮を引き起こすことにより、歯周病の無痛性進行に関与している可能性が指摘されている。しかし、シグナル経路を含めそのメカニズムは不明である。神経細胞の障害には、酸化ストレスやアポトーシスが関係していることが知られている。したがって、酪酸による神経細胞の変性と神経突起収縮作用機序において酸化ストレスとアポトーシスが関与していることが考えられるが、このような観点から検討を行った研究はこれまでにない。

そこで本研究では、Nerve growth factor (NGF) 処理により神経突起を伸長させた PC12 細胞を使用し、ストレス応答関連シグナルとして H_2O_2 、グルタチオンリダクターゼ (GR) 量および小胞体ストレスのマーカー遺伝子である Growth arrest and DNA damage-inducible gene 153 (GADD153) を、細胞死関連シグナルとして神経突起伸展作用を有する TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) と細胞死誘導因子である TNF- α および FasL 量を、またその下流シグナルのカスパー活性と転写因子である NF- κ B に対する酪酸の影響を検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. NGF 処理 PC12 細胞に酪酸を添加した結果、 H_2O_2 量と GADD153 量が増加した一方、抗酸化作用を有する GR 量は減少しアポトーシスが誘導された。
2. TWEAK 量は酪酸の濃度依存的に減少することが認められたが、TNF- α 量は酪酸処理によって増加した。
3. 酪酸はカスパー 8 の活性化を誘導したが、カスパー 10 活性と NF- κ B 量には影響を及ぼさなかった。
4. 高濃度の酪酸処理により FasL 量の増加と細胞死実行カスパーであるカスパー 3 の活性化が認められた。

以上の結果から、酪酸は酸化および小胞体ストレス誘導に加え、主に TWEAK 量の減少とカスパー 3 の活性化を介してアポトーシスを誘導することにより、神経細胞の変性と神経突起の収縮に関与していることが示唆された。本研究の成果は、新たな歯周病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の発展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 30 年 3 月 7 日