

論文審査の結果の要旨

氏名：早 田 真由美

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Inhibitory effects of Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. on *Porphyromonas gingivalis*

LPS-induced production of inflammatory cytokines and RANKL-induced osteoclast differentiation
(*Porphyromonas gingivalis* LPS 誘導性炎症性サイトカイン産生と RANKL 誘導性破骨細胞分化に対する *Cynara scolymus* L.由来シナロピクリンの抑制効果)

審査委員：(主 査) 教授 川 戸 貴 行

(副 査) 教授 植 田 耕一郎

教授 今 井 健 一

教授 鈴 木 直 人

歯周病は歯を喪失する最も大きな要因となるだけでなく、誤嚥性肺炎や糖尿病など様々な全身疾患の誘因となることも明らかとなってきた。したがって、歯周病予防は口腔の健康のみならず、全身の健康維持にも重要との考え方が広まっている。*Porphyromonas gingivalis* は最も重要な歯周病原菌であり、病原因子として LPS や線毛等を有する。LPS は、主に歯肉線維芽細胞において転写因子 nuclear factor-kappa B (NF- κ B) を活性化し炎症性サイトカインを誘導することにより歯肉破壊に関与する。また、骨芽細胞の receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) 発現を介し破骨細胞の分化を促進することにより骨吸収にも深く関与する。一方、歯周病の予防には、ブラッシングによる機械的なプラーク除去が一般的に行われているが、効果は限定的で術者の手技にも左右される。また、要介護高齢者や有病者においては、セルフケアが困難な場合が多い。したがって、ブラッシングに代わる、あるいはブラッシングを補完するような新しい歯周病予防策が求められている。近年、抗炎症作用を有する物質として安全かつ安価な植物由来の天然物に対する関心が高まっている。*Cynara scolymus* L. はキク科に属する多年草で、一般的にはアーティチョークという名で知られている。アーティチョーク葉エキスが抗炎症作用を有すること、その有効成分としてシナロピクリンの重要性が報告されているが、歯周病を対象とした研究、およびシナロピクリンの抗炎症機序に関する報告はこれまでにない。

そこで本研究では、歯周病患者由来のヒト歯肉線維芽細胞とマウス単球由来 RAW264.7 細胞を用い、シナロピクリンの炎症性サイトカイン産生と破骨細胞分化に対する効果を検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. アーティチョーク葉エキスとシナロピクリンは、歯肉線維芽細胞において *P. gingivalis* LPS 誘導性の IL-8 と IL-6 産生を濃度依存的に抑制した。
2. シナロピクリンの効果は、アーティチョーク葉エキスと比較して約 3 割程高く、低濃度でも十分な抑制効果を示した。
3. シナロピクリンは NF- κ B の活性化を阻害することにより、*P. gingivalis* LPS 誘導性の炎症性サイトカイン産生を抑制した。
4. シナロピクリンは RAW264.7 細胞において RANKL 誘導性の破骨細胞分化を強く抑制した。

以上のことから、シナロピクリンは炎症性サイトカイン産生と破骨細胞分化の両方を強く抑制することが明らかとなり、シナロピクリンを歯周病予防や要介護者の口腔環境改善に応用できる可能性が示唆された。本研究の成果は、新たな歯周病予防策を考えるうえで興味深い基礎的知見を提示しており、歯周病学と高齢者歯科学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 3 1 年 3 月 1 2 日