

論文審査の結果の要旨

氏名：渡辺典久

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Epstein-Barr virus LMP1 induces IL-8 production via regulation of the NF- κ B pathway in human gingival epithelial cells

(EBV LMP1 は NF- κ B の活性化を介して歯肉上皮細胞からの IL-8 産生を誘導する)

審査委員：(主査) 教授 鈴木直人

(副査) 教授 佐藤秀一

教授 今井健一

教授 米原啓之

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。しかし、歯周病の病因論は未だ確立されていない。

これまでの研究から、*Porphyromonas gingivalis* などの嫌気性菌が歯周病の主な原因菌であることが知られている。しかし、最近の研究から、歯周病の発症に細菌の関与は必須であるものの、主な原因は宿主側にあり、特に免疫機能の低下が重要な因子であるとの考えが広く認識されるようになった。

近年、宿主細胞内に寄生し感染局所や全身の免疫低下を誘導するウイルス、特に Epstein-Barr virus (EBV) と歯周病発症に関する興味深い臨床研究データが世界各国から蓄積している。これまでに、歯周病患者の歯周ポケットや唾液中の EBV 検出率と歯周病の重症度とに相関があることや、EBV が歯肉中の B 細胞のみならず歯肉上皮細胞にも感染していることなどが報告されている。さらに、感染歯肉上皮細胞には EBV による癌化や炎症反応において重要な役割を担う Latent membrane protein (LMP1) が発現していることが最近示された。しかし、EBV がどのように歯周病の発症と進行に関与しているかは不明である。

そこで本研究では、歯肉上皮細胞株 Ca9-22 細胞を使用し、EBV LMP1 が炎症性サイトカインの産生を誘導するか否か、またその過程に転写因子 Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) がどのように関与しているのかを詳細に検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. Ca9-22 細胞に LMP1 の発現ベクターを導入した結果、LMP1 の量依存的に IL-8, TNF- α , 及び IL-6 の遺伝子発現が強く誘導された。
2. LMP1 は NF- κ B p65 のリン酸化と NF- κ B の抑制因子 I κ B α の分解を促進するとともに、転写レベルで NF- κ B を活性化した。
3. LMP1 誘導性の IL-8 産生は、優勢変異型 I κ B α ベクター：I κ B α DN の導入によりほぼ完全に抑制された。
4. 変異型 LMP1 を用いた解析から、LMP1 による IL-8 産生と NF- κ B の活性化には、LMP1 の TNF receptor-associated death domain (TRADD) 結合領域が必須であった。

以上の結果から、EBV LMP1 は歯肉上皮細胞において主に TRADD-NF- κ B 経路を介して IL-8 の産生を強く誘導することが明らかとなり、これまで細菌感染のみでは説明が困難であった歯周病発症機序の解明に繋がる可能性が示唆された。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

令和2年3月11日