

## 論文審査の結果の要旨

氏名：横 江 将

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Effects of Epstein-Barr Virus on inflammatory cytokines production in gingival fibroblasts and RANKL-induced osteoclast differentiation in RAW264.7 cells

(EBV が歯肉線維芽細胞からの炎症性サイトカイン産生と RAW264.7 細胞の RANKL 誘導性破骨細胞分化に及ぼす影響)

審査委員：(主 査) 教授 米 原 啓 之

(副 査) 教授 佐 藤 秀 一

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、歯周病の発症機序について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) や Cytomegalovirus (CMV) と歯周病発症に関する興味深い臨床研究データが報告されている。これまでに、歯周病患者の歯周ポケットや唾液中の EBV と CMV の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。しかし、EBV と CMV 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、EBV と CMV が歯周病の進行において重要な役割を担う炎症性サイトカインの産生と破骨細胞の分化に及ぼす影響を検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. 歯肉線維芽細胞に EBV と CMV を添加した結果、両ウイルス共 IL-6 と IL-8 の産生を強く誘導したが、その作用は EBV が顕著であった。
2. EBV は I $\kappa$ B $\alpha$  の分解と p65 のリン酸化を誘導し、転写レベルで NF- $\kappa$ B を活性化することで IL-6 と IL-8 の産生を誘導した。
3. EBV は量依存的に RANKL 誘導性の破骨細胞形成を促進したが、CMV においてはそのような作用は認められなかった。

以上の結果から、EBV は NF- $\kappa$ B の活性化を介して炎症性サイトカインの産生を誘導するとともに、破骨細胞形成も促進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4年3月10日