

論文審査の結果の要旨

氏名：山口 洋子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文の題名：抗肝細胞増殖因子（抗 HGF）中和抗体を用いた新たな歯周治療の開発

審査委員：（主査） 教授 佐藤 秀一

（副査） 教授 鈴木 直人

教授 川戸 貴行

教授 篠田 雅路

歯周病は国民病と言われるほど罹患率が高く、近年においても歯周炎の有病状況は改善しておらず、有効な治療法が確立されているとはいえない。

著者は歯周炎の病態を解明するために、歯周炎患者の歯肉組織由来の歯肉線維芽細胞を用いてコラーゲンゲルの中に歯肉線維芽細胞を包埋してゲル化させ、その上に歯肉上皮細胞を播種する細胞包埋法による三次元共培養法を確立した。歯周炎患者の歯肉線維芽細胞と歯肉上皮細胞を用いて三次元共培養を行ったところ、コラーゲンを高度に分解する細胞群が存在することが明らかになり、このような特性を表す細胞群を歯周炎関連線維芽細胞群（Periodontitis-associated fibroblasts : PAFs）とした。健常者の歯肉組織からは、PAFsのようにコラーゲンを高度に分解する細胞群（nonPAFs）はこれまで分離されていないことから、PAFsは歯周炎の歯肉組織に特異的な病的変化を起こす細胞群であると考えられた。そこで PAFs, nonPAFs から RNA を抽出し、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現を比較したところ、肝細胞増殖因子（Hepatocyte growth factor : HGF）の mRNA 発現が PAFs で特異的に上昇していることを見出した。このことから、HGF が歯周炎の病態形成に関与している可能性について検討することとした。

そこで著者は、HGF が歯周炎の病態形成に関与し、歯周炎の治療標的となる可能性を探るため、抗ヒト HGF ポリクローナル中和抗体（抗 HGF 中和抗体）が歯周炎に及ぼす影響を *in vivo* および *in vitro* で検討した。

第 1 章では、歯周炎を自然発症したサル歯肉組織に抗 HGF 中和抗体を投与し、3 か月間経過観察した。抗 HGF 中和抗体の効果は、経時的な歯周炎指数の変化および経過観察終了後に病理組織学的、細胞生物学的すなわち三次元培養法を用いたコラーゲン分解程度を指標とした。

第 2 章では、歯周炎患者由来の歯肉線維芽細胞を用いた三次元共培養法を用いて、コラーゲンゲル分解に対する抗 HGF 中和抗体の影響を解析した。また、コラーゲンゲル中の細胞から RNA を抽出してマイクロアレイ解析を行い、HGF を介したコラーゲン分解を阻害することを示す遺伝子発現プロファイルの変化を調べた。

その結果以下の結論を得ている。

1. 歯周炎を自然発症したサル歯肉に抗 HGF 中和抗体を作用させたところ、臨床的に歯周炎指数の若干の改善、病理組織学的に炎症細胞浸潤の低下および投与側から得られた細胞のコラーゲン分解阻害がみられた。
2. 歯周炎患者由来の歯肉線維芽細胞を用いた三次元共培養、すなわちヒト生体外歯周炎モデルを用いて、コラーゲンゲル分解に対する抗 HGF 中和抗体の影響を解析した結果、抗 HGF 中和抗体は、コラーゲン分解を抑制するとともに、細胞外マトリックスや細胞接着に関連する遺伝子群の発現変化を誘導した。

以上のように、HGF は歯周炎の病態形成に重要な役割を担っていること、また、抗 HGF 中和抗体を用いて HGF を介した作用を阻害することは、歯周治療の新たなアプローチとなる可能性を示唆しており、歯周病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

令和 4 年 1 月 2 4 日