

## 論文審査の結果の要旨

氏名：上 道 一 輝

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Epigenetic regulation of gingival epithelial cell death induced by short-chain fatty acids  
(短鎖脂肪酸誘導歯肉上皮細胞死へのエピジェネティクスの関与)

審査委員：(主 査) 教授 浅 野 正 岳  
(副 査) 教授 外 木 守 雄 教授 佐 藤 秀 一  
教授 鈴 木 直 人

歯垢を構成する細菌が産生する短鎖脂肪酸は、Damage-associated molecular patterns (DAMPs)の放出を伴う歯肉上皮細胞の細胞死を誘発することが報告されている。DAMPs は炎症を引き起こす因子でもあることから、短鎖脂肪酸によって誘発される細胞死は歯肉炎をはじめとする歯周疾患の発症に関与する可能性がある。この細胞死はオートファジーおよび活性酸素種産生が必要であることが明らかにされているものの、短鎖脂肪酸が細胞死を誘導するメカニズムの全容は不明である。酪酸は強力な histone deacetylase (HDAC) 阻害因子であることが知られており、この作用によりヒストンアセチル化が亢進することでエピジェネティックな遺伝子発現調節を受けていると考えられる。本研究では、短鎖脂肪酸の HDAC 阻害作用が細胞死にどのように関与しているかについて検討し、短鎖脂肪酸誘導細胞死のメカニズム解明を第一の目的とした。

一方、これまで細胞をプラスチック容器や細胞外基質に接着した状態で平面的に培養する二次元培養系による研究が主であった。近年、培養基材や解析方法の進歩により、様々な臓器および組織における三次元培養系の構築の試みがされている。三次元培養系は従来の二次元培養系と異なり、隣接する細胞同士や細胞外マトリックスに三次元的に相互作用できることなどから細胞形態や細胞間結合が生体に近く、生体の生理的環境に近い状況を作り出すとされている。そこで、ヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞と初代ヒト歯肉線維芽細胞を用いた三次元培養系を確立し、三次元培養系においても短鎖脂肪酸誘導歯肉上皮細胞死が誘導されるかどうか確認した。

以上の研究から以下の結論を得た。

1. 歯垢中の細菌が産生する酪酸およびプロピオン酸は HDAC 阻害作用を有していた。
2. 酪酸によるヒストンアセチル化亢進により、オートファジーおよび活性酸素産生に関わる遺伝子発現が上昇した。
3. 2 の結果、短鎖脂肪酸誘導細胞死に、ヒストンアセチル化により発現上昇した遺伝子が関与する可能性が示唆された。
4. 初代ヒト歯肉線維芽細胞とヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞からなるヒト歯肉三次元培養系を構築した。
5. 三次元培養系においても酪酸は歯肉上皮細胞の細胞死を引き起こした。

以上の結果は、短鎖脂肪酸誘導細胞死がエピジェネティックな遺伝子発現変化によってコントロールされている可能性を示唆したものである。また、新たに確立された歯肉組織の三次元培養モデルを用いることによって、その詳細なメカニズム解明につながる可能性があり、歯科臨床にきわめて意義深い結果と考えられた。

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5年3月9日