

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博（歯）甲第148号	氏名	藤村 裕治
論文審査担当者	主査教員 副査教員 副査教員	吉田 教明 中山 浩次 池田 通	
論文審査の要旨			
<p>藤村裕治は、平成12年3月長崎大学歯学部を卒業した後、同年5月に歯科医師国家試験に合格した。同年6月より長崎大学歯学部附属病院研修医となり、平成14年3月修了した。平成13年4月より長崎大学大学院歯学研究科博士課程に入学して、歯学を専攻した。主科目として顎・顔面矯正学特論、副科目として口腔免疫・感染症学特論を履修したほか、必修科目として1科目、選択科目7科目を履修し、合計36単位を取得した。所定の単位取得後、平成17年2月4日、学位論文の基礎となる研究要旨及び経過を、歯学研究科が主催した研究経過報告会で発表した。また、歯学研究科が行う語学試験（ドイツ語、英語）には、平成16年12月20日（ドイツ語）及び平成17年2月24日（英語）に実施した筆記試験で合格した。学位論文の主論文として、「Hemoglobin receptor protein (HbR) of <i>Porphyromonas gingivalis</i> inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis from bone marrow macrophages」を歯学研究科長に提出し、博士（歯学）の学位を申請した。歯学研究科教授会は、これを平成18年2月15日の定例委員会に付議し、論文の内容の要旨ならびに申請の資格等を検討した結果、受理して差し支えないものと認めたので、3名の審査委員を選定した。審査委員は、共同で論文の内容を慎重に審査し、申請者から研究内容の報告を受けた後、試問を行い、論文審査の結果ならびに最終試験の結果を平成18年3月15日の歯学研究科教授会に報告した。</p>			

本論文の概要は以下の通りである。

歯周病の発症や進行には歯肉縁下における微生物のバイオフィルムの量的、質的変化が密接に関連していることが明らかになってきている。中でも成人性歯周炎は歯槽骨の吸収等の重篤な臨床症状を呈し、*Porphyromonas gingivalis* はその代表的な病原体として深く関与していると考えられている。今回我々は*P. gingivalis*の培養上清がRANKL誘導の破骨細胞形成を抑制するとの結果を得て、その培養上清の主要タンパクであるヘモグロビン結合タンパク(HbR)が破骨細胞形成へ与える影響を検討した。

マウスの大腿骨より骨髓細胞を採取し、M-CSF存在下で骨髓マクロファージに分化させ、その後RANKLを添加し破骨細胞様細胞に分化させた。*P. gingivalis*の培養上清またはHbRをRANKLと共に作用させその影響を検討した。

*P. gingivalis*の培養上清はRANKL誘導の破骨細胞形成を抑制した。また培養上清中の主要タンパクであるHbRは濃度依存的に破骨細胞形成を抑制した。RANKL添加と同時に最初の24時間HbR処理を行うと破骨細胞形成は著しく抑制させたが、RANKL添加後24時間以降にHbR処理を行った場合は抑制されなかった。HbRは骨髓マクロファージに付着しERK、p38、NF- $\kappa$ B (p65)およびAktのリン酸化を誘導した。HbRはRANKLで誘導されるERK、p38およびNF- $\kappa$ B (p65)のリン酸化を抑制しなかったが、Aktのリン酸化は著しく抑制した。HbRはRANKLによるc-FosとNFATc1の誘導を抑制した。HbRは骨髓マクロファージからインターフェロン $\beta$  (IFN- $\beta$ )を誘導したが、その量はIFN- $\beta$ が破骨細胞形成を抑制する量には達しなかった。

HbRは骨髓マクロファージに付着し、分化の初期にAktのリン酸化やc-Fos、NFATc1の誘導を抑制することにより、破骨細胞形成を抑制すると考えられる。またHbRによるIFN- $\beta$ の誘導はごくわずかであったことから破骨細胞形成の抑制にはIFN- $\beta$ 非依存性の経路が存在すると考えられる。

歯槽骨の吸収は歯牙の喪失をもたらし、結果的に*P. gingivalis*のような歯周病原菌の生活域である歯肉溝を失うことを考えると、HbRによる破骨細胞形成の抑制はそれらの微生物が生存する一助となっているのかもしれない。

上記審査委員会は、本研究で得られた知見が、今後、歯学の進歩に貢献するものと評価し、博士（歯学）の学位論文に値するものと認めた。