

氏名(本籍) 新居 智恵 (埼玉県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 乙 第591号  
学位授与日 2013年9月25日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第3項該当者)  
学位論文題目 Phenol 関連二量体化合物によるマウスマクロファージ様細胞株におけるリポ多糖体刺激 cyclooxygenase-2 発現の調節作用  
論文審査委員 (主査) 教授 片山 直  
(副査) 教授 坂上 宏  
(副査) 教授 大森 喜弘  
(副査) 教授 友村 明人

### 論文内容の要旨

植物性フェノール関連化合物は優れた抗酸化剤として香料, 食品, 化粧品, 医薬品に広く応用され, 歯科領域では phenol, cresol, thymol などが今なお使用されている。また, フェノール関連化合物の二量体化はその単量体に比べ抗酸化作用や抗炎症作用が高まることが報告されている。一方, cyclooxygenase (COX)-2 は局所の炎症や腫瘍形成に重要な役割を果たしており, その効果の多くは転写因子 nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) の活性化によって調節されることが知られている。しかし, フェノール関連化合物による COX-2 発現の調節機構に関する研究は少ない。今回, RAW264.7 マウスマクロファージ様細胞株の細菌リポ多糖(LPS)誘導性 COX-2 発現に関するフェノール関連化合物とその合成二量体の調節作用について検討した。はじめに LPS 誘導性 COX-2 発現に対するフェノール関連化合物 [*p*-cresol, thymol, 2,4-di-*tert*ial-butylphenol (DTBP), 2,2'-dihydroxy-5,5'-dimethyl biphenyl (DDBP, *p*-cresol 二量体), および 3,3',5,5'-tetra-*tert*ial-butyl-1,1'-biphenyl-2,2'- diol (TTBBD, DTBP 二量体)] の効果を検討した。DTBP は COX-2 発現に対して抑制効果を示さなかったが, *p*-cresol, thymol は 10  $\mu$ M の濃度で RAW264.7 細胞の LPS 刺激 COX-2 発現を軽度抑制し, また DDBP と TTBBD は顕著な抑制を示した。つぎに, LPS 誘導性 NF- $\kappa$ B 活性化に及ぼすフェノール関連化合物の効果を検討したところ, DDBP と TTBBD は単量体と比較して, LPS 処理後 30 分で誘導される I $\kappa$ B- $\alpha$  のリン酸化とタンパク質分解を顕著に抑制した。また, これらの化合物は NF- $\kappa$ B を構成する p65, p50, p52 の NF- $\kappa$ B コンセンサス配列への結合を同様に抑制した。これらの結果は, フェノール関連二量体化合物が, LPS 誘導性の I $\kappa$ B- $\alpha$  リン酸化を抑制することにより, NF- $\kappa$ B 活性化を抑制し, COX-2 発現の抑制作用を発揮する可能性を示唆した。今回の研究結果は, フェノール関連二量体化合物である DDBP と TTBBD が転写因子 NF- $\kappa$ B の抑制を介し, COX-2 に起因する種々の慢性炎症性疾患に対する有効な治療薬として作用しうる可能性を示唆した。

### 論文審査および試験結果の要旨

本論文は RAW264.7 マクロファージ様細胞株の LPS 誘導性 COX-2 発現をフェノール関連二量体化合物である DDBP と TTBBD が NF- $\kappa$ B 活性化の抑制を介して低濃度で顕著に抑制できることを明かにしたものである。この新しい知見は, COX-2 に起因する種々の慢性炎症性疾患や歯性感染症に対する効果的な予防剤としての応用が可能で, 臨床的に価値があると考えられる。本論文の一次審査は 2013 年 4 月 30 日, 主査片山 直教授, 副査坂上 宏教授, 友村明人教授ならびに大森喜弘教授の 4 名により実施した。主論文の内容に関して口頭試問を行い, 語学試験は英語の関連文献の読解力を筆記試験で行った。その結果, いずれも合格と判定した。

よって, 申請者・新居智恵は, 博士(歯学)の学位を授与されるに値すると判定した。