

(様式 12)

氏名(本籍) 大山 洋子(新潟県)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 甲 第337号
学位授与日 2017年3月15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1項該当者)
学位論文題目 ポリメトキシフラボノイド sudachitin の破骨細胞形成および炎症性骨吸収
に対する作用とその作用機序

論文審査委員 (主査) 教授 嶋田 淳
(副査) 教授 羽毛田 慈之
(副査) 教授 友村 明人
(副査) 教授 小長谷 光

論文内容の要旨

口腔内は細菌や異物が容易に侵入しやすい器官であり、歯周病およびインプラント周囲炎など細菌感染によって惹起される炎症反応が起こり易い環境にある。炎症反応は局所での炎症性サイトカインの産生ばかりでなく、細菌に対する宿主の防御反応として活性酸素種(ROS)を産生する。しかし炎症反応に伴って ROS が過度に産生された場合、宿主の抗酸化力を超えた結果として、細胞は酸化ストレスを受ける。そして酸化ストレスが炎症の増悪につながる。抗酸化物質は、抗酸化力を高めて炎症に伴う酸化ストレスを軽減する。本研究では日本原産の香酸柑橘類であるスダチの果皮に含まれるスダチ特有の抗酸化物質としてポリメトキシフラボノイド sudachitin の抗炎症・抗酸化作用に注目し、骨代謝とりわけ炎症性骨吸収と破骨細胞形成に対する作用機序を明らかにした。sudachitin は、LPS で誘導される頭頂骨炎症性骨破壊モデルにおいて、破骨細胞機能タンパク質の mRNA 発現を減少させるとともに、骨吸収亢進による骨破壊を抑制した。その機序として、sudachitin は骨芽細胞の破骨細胞分化誘導因子 RANKL の発現を減少させなかったことから、骨芽細胞の破骨細胞形成支持能を抑制するのではなく、破骨細胞分化を直接抑制することが明らかとなった。その sudachitin の破骨細胞分化抑制作用は細胞内 ROS の産生抑制と破骨細胞分化シグナル経路の1つである Erk1/2 の活性化抑制と関連することが示唆された。これらのことより、sudachitin は破骨細胞分化を直接抑制し、炎症性骨吸収の予防および治療に有効な天然由来抗酸化物の1つであることが示された。また本研究で示した。

論文審査および試験結果の要旨

本論文では、炎症性骨吸収および破骨細胞形成に対するポリメトキシフラボノイド sudachitin の作用を明らかにするとともに、その作用機序を明らかにした。本研究で明らかになった知見は、sudachitin は強力に破骨細胞分化を抑制することから、炎症性の骨疾患への応用を示唆するものである。本大学院歯学研究科高度口腔臨床科学コース再生再建医療系(口腔外科)専攻 大山洋子に対する最終試験は、2016年12月1日、嶋田淳教授、羽毛田慈之教授、友村明人教授、小長谷光教授により、主論文の内容に関して種々の事項について口頭試問を実施し、合格と判定した。また大山洋子の語学試験は、大学院入学時の語学筆記試験の結果をもって合格とした。よって申請者 大山洋子は博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判定した。