

(様式 12)

氏名(本籍) 川田 朗史(埼玉県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 甲 第324号  
学位授与日 2016年3月14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 マウスマクロファージにおける magnolol と honokiol による  
Porphyromonas gingivalis リポ多糖体刺激 TNF- $\alpha$  発現の抑制作用

論文審査委員 (主査) 教授 片山 直  
(副査) 教授 坂上 宏  
(副査) 教授 友村 明人  
(副査) 教授 大森 喜弘

### 論文内容の要旨

*Porphyromonas gingivalis* は慢性歯周炎の主要な病原性細菌で菌体表面の LPS の直接的な刺激を介して宿主細胞からの炎症メディエーター産生に寄与している。TNF- $\alpha$  は LPS などにより誘導される炎症性サイトカインで、炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなどの生理現象に関与しており、その発現は転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化により調節されている。植物性フェノール関連化合物は優れた抗酸化作用を有し、食品添加物、化粧品、医薬品として古くから広く応用されている。Magnolol と honokiol は、フェノール二量体構造をした neolignan 誘導體でホオノキから抽出され長い間日本や中国で漢方薬として使用されてきた。Murakami らは以前 *bis*-eugenol (eugenol オルト二量体) が高濃度でマウスマクロファージにおける大腸菌 LPS 刺激炎症性サイトカイン発現を抑制することを報告した。しかし magnolol や honokiol による *P. gingivalis* LPS 刺激炎症性サイトカイン発現調節効果に関する報告は少ない。そこで今回、マウスマクロファージ様 RAW264.7 細胞を使用し、P. LPS 刺激 TNF- $\alpha$  発現に及ぼす magnolol と honokiol の調節作用について検討した。P. LPS は処理後 3 時間で RAW264.7 細胞の TNF- $\alpha$  蛋白質発現を誘導した。Magnolol、honokiol、eugenol、*bis*-eugenol は 100  $\mu$ M 以下の濃度では著明な細胞傷害性を示さなかった。RAW264.7 細胞の P. LPS 刺激 TNF- $\alpha$  発現は 50  $\mu$ M の magnolol、honokiol で顕著に抑制されたが、eugenol、*bis*-eugenol はほとんど抑制されなかった。Magnolol と honokiol は I $\kappa$ B- $\alpha$  のリン酸化依存性蛋白分解と、NF- $\kappa$ B サブユニットの p65、p50、p52、RelB の  $\kappa$ B 配列への結合活性を顕著に抑制した。今回の研究結果は、magnolol と honokiol が P. LPS に関連した NF- $\kappa$ B 活性化とそれに続く TNF- $\alpha$  産生に起因する炎症性反応の抑制効果を示す可能性を示唆した。

### 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 P. LPS 誘導性 TNF- $\alpha$  発現を magnolol と honokiol が NF- $\kappa$ B 活性化の抑制を介して顕著に抑制できることを明かにしたものである。この知見は、*P. gingivalis* 感染により誘発される TNF- $\alpha$  に起因する歯周組織炎を始めとする種々の歯性感染症やそれに由来する全身性の代謝性疾患や循環器病変、周産期障害に対して magnolol と honokiol が効果的で安全な治療薬として応用できる可能性もあり、臨床的に価値があると考えられる。

本論文の予備審査は 2015 年 10 月 13 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、英語の関連文献の読解力も試験した。その結果、いずれも合格と判定した。

よって、申請者・川田朗史は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判断した。