

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	大野 祐
論文審査 委員氏名	主査 三谷 章雄 副査 福田 理 戸苺 彰史		
論文題名	歯周病病態における歯肉上皮細胞に対する Angiopoietin-like protein 2 の役割についての基 礎的検討		

インターネットの利用による公表用

大野祐が提出したテーシス論文に関して、審査を行ったので、内容の概要を示した後に、審査結果を報告する。

[論文概要] 歯周病は、歯周病原細菌によって引き起こされる慢性炎症性疾患であり、また糖尿病や心臓血管疾患、がんといった慢性炎症を基盤とする疾患との関連性が報告されている。近年、慢性炎症を基盤病態とする疾患において Angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) が注目されている。ANGPTL2 の過剰発現は、糖尿病、動脈硬化、がんといった病態において、インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を介してオートクラインに作用し、慢性炎症を遷延化することで過剰な組織リモデリングを引き起こし、病態形成に関与すると報告されているが、これまでに歯周病と ANGPTL2 との関連性についての報告はなかった。本論文では、歯周病病態における ANGPTL2 の役割を明らかにする基礎的研究を行っている。まず、健常者群と比較し歯周炎患者群歯肉溝滲出液 (GCF) 中において、ANGPTL2 タンパク質量の有意な増加が確認され、歯周炎局所において ANGPTL2 が存在することを明らかにしている。次に、歯肉上皮細胞株である Ca9-22 細胞を用いた各種検討が行われており、その結果、これまでに明らかにされている歯肉上皮細胞における Toll-like receptor 2,4 を介した *P.gingivalis* LPS による直接的な炎症性サイトカイン産生経路とは別に、*P.gingivalis* LPS によって誘導された ANGPTL2 または血流を介した全身性の ANGPTL2 が、インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を介したオートクライン作用により、歯周炎局所の炎症を遷延化させる可能性がある

ことを示し、考察されていた。

上記内容の研究に関して、主に①研究課題の学術的重要性・妥当性、②研究目的や研究方法の妥当性、③研究課題の波及効果、について慎重に審査した結果、以下に述べるように結論付けた。

### ① 研究課題の学術的重要性・妥当性

ANGPTL2 は、がんや糖尿病といった「慢性炎症」を基盤病態とする様々な疾患の発症や進展への関与が報告されているが、これまでに歯周病における ANGPTL2 の関連性について報告はない。本論文では、歯周病原細菌による慢性炎症性疾患である歯周病における ANGPTL2 の役割について検討するという着想点が優れている。「慢性炎症」を基盤とした全身疾患に関与している ANGPTL2 が、歯周病における炎症反応の制御に関与していることを明らかにすれば、歯周病の発症や進展のメカニズムを解明するうえで有意義であると考えられ、学術的にも重要であると思われる。

### ② 研究目的や研究方法の妥当性

本研究では、まず GCF サンプルを用い、歯周局所において ANGPTL2 が存在するか確認している。GCF のサンプリングに関しては、愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を受け実施されている (承認番号: 383)。また、歯周病原細菌の病原因子刺激による歯肉上皮細胞からの ANGPTL2

の産生を確認するといった *in vitro* の研究において、適切な研究デザインのもと、遺伝子解析、タンパク質定量など機能解析が遂行されている。歯周炎局所で産生された ANGPTL2 が全身へ影響する可能性を調べるためには、末梢血液中の ANGPTL2 濃度を測定し、比較する必要があるが、その点を行っていない限界点についても言及されており、本論文に提示された研究目的や方法は、現実的であり、また妥当性が高いと考えられる。

### ③ 研究課題の波及効果

本論文より、歯周炎局所にて産生された ANGPTL2 が血流を介して種々の全身疾患に影響を及ぼす可能性が提示された。今後、全身疾患の有無、歯周病の有無を考慮し、GCF と末梢血液中の ANGPTL2 濃度との相関関係を検討することが必須となるが、これらの詳細が明らかにされた場合、ペリオドンタルメディスンの解明だけでなく、歯周病において ANGPTL2 をターゲットとした新規治療法、創薬の開発が期待される。本研究は、多くの研究者が今後検討を加えることができるための足がかりとなる研究であり、その点で特に世の中への貢献度が高いと考えられる。

本論文は、ANGPTL2 が歯周炎における炎症反応を制御し、歯周組織破壊に関与することを示唆し、また歯周病と全身疾患との関連性を結びつけ

(論文審査の要旨)

No. 4

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

る1因子として機能する可能性を提示しており、上記の審査結果より、今後の歯周病学および関連諸学科に寄与するところが多い。よって本論文は、博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。