

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 平山 綾

学位論文題目 ADAM17 regulates TNF- α expression upon lipopolysaccharide stimulation in oral keratinocytes

審査委員（主査）竹 内 弘

（副査）自見 英治郎

（副査）松 尾 拓



論文審査結果の要旨

腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor, TNF）- α 転換酵素として知られる a disintegrin and metalloprotease 17（ADAM17）は、TNF- α のプロドメインを分割する酵素として最初に同定されたメタロプロテアーゼ（MMP）の1つで、様々な組織に存在し、癌や炎症性疾患などの多くの疾患の発症に関連があると考えられている。本研究で申請者の平山綾氏は、口腔内における ADAM17 の働きの解明を目指し、ヒト歯肉組織や口腔ケラチノサイトを用いて、TNF- α など前炎症性シグナルにおける ADAM17 の発現や作用を検証した。

患者から採取した歯肉組織およびヒト口腔ケラチノサイト（HOK、hOMK107）を用いて ADAM17 の免疫蛍光染色法による解析を行った。HOK 細胞における ADAM17 タンパク質発現量および培地中への TNF- α 分泌量は ELISA 法を用いて評価した。

免疫蛍光染色法による解析において、ADAM17 の発現は、歯肉組織では歯肉上皮に強く観察された。ヒト口腔ケラチノサイトでは、細胞膜および核周囲に認められ、核周囲での発現が特に強かった。HOK を *P. gingivalis* および *E. coli* 由来のリポ多糖（LPS）で刺激すると、TNF- α 分泌および ADAM17 の発現量が増加し、TNF- α 分泌量と ADAM17 発現量の間有意な相関関係が認められた。HOK の *E. coli* 由来 LPS 刺激による TNF- α 分泌量は ADAM17 の阻害剤（TAPI-0）によって有意に減少したが、MMP の阻害剤（GM1489）では有意な減少を認めなかった。次に HOK に対して ADAM17 mRNA をターゲットにした siRNA 処理を行ったところ、免疫蛍光染色法により確認した細胞内の ADAM17 の発現量が低下し、併せて LPS 刺激後の TNF- α 分泌量の減少が認められた。

以上の結果は、歯肉上皮に強く発現する ADAM17 が、ヒト口腔ケラチノサイトにおいて TNF- α 分泌を制御する役割を持つ主要な酵素である可能性が示唆するものであり、歯周炎の発症機序などの詳細を解明する上で、大変意義深い。

本研究は九州歯科大学研究倫理委員会（No.010-032）において承認された方法、手続きに従って適切に行われており、また本研究の内容に関して、申請者の平山氏に対し、主査と2名の副査から、各実験方法から得られたデータの解釈・意義などについて質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。