

論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 河原 ゆり
論文題目	Effects of sulfonylureas on periodontopathic bacteria-induced inflammation
(論文内容の要旨)	
研究目的 IL-1 β は単球/マクロファージによって産生される炎症性サイトカインであり、歯周病と密接に関連している。細菌感染によるIL-1 β の活性化には、NLRP3インフラマソームによるカスパーゼ1の活性化が関与している。近年、糖尿病治療薬のスルホニル尿素薬(SU薬)であるグリブリドは、NLRP3インフラマソームの活性化を抑制することによりIL-1 β の活性化を低下させることが報告された。そこで本研究において、歯周病原細菌によるIL-1 β 活性化と歯周組織破壊に対するグリブリドの影響について検討するため、THP-1細胞を用いた <i>in vitro</i> 実験あるいはラット歯肉投与実験的歯周炎を用いた <i>in vivo</i> 実験を行った。また、 <i>in vitro</i> 実験において他のSU薬の活性についても検討した。	
材料及び方法 歯周病原細菌(<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>)の加熱処理、超音波破砕物で、THP-1細胞をSU薬(グリブリド、トルブタミド、グリクラジド、グリメピリド)またはビグアナイド薬のメトフォルミンの存在下で刺激し、細胞および培養上清中のIL-1 β およびカスパーゼ1の発現をWestern blottingおよびELISAで分析した。また、細胞死を乳酸脱水素酵素活性測定法で分析した。歯周病原細菌を歯肉に注入することにより、ラットの歯周炎モデルを作製し、グリブリドを経口投与し、その効果を組織学的に分析した。	
結果 すべての歯周病原性細菌によるTHP-1マクロファージの刺激は細胞死のないIL-1 β 分泌を誘導し、NLRP3阻害剤のMCC950およびカスパーゼ1阻害剤のz-YVAD-fmkによって抑制された。また、グリブリド処理は、培養上清中のIL-1 β 発現を抑制し、細胞内のIL-1 β 発現を増強し、グリブリドがIL-1 β 分泌を阻害した可能性があることを示唆している。また、ラットの歯周炎モデルにおいて、グリブリドの経口投与はコントロールと比較して、炎症性細胞の浸潤と歯槽骨の破骨細胞数を有意に抑制した。グリブリドに加えて、グリメピリドもTHP-1マクロファージからのIL-1 β 放出を抑制したが、トルブタミド、グリクラジドまたはメトフォルミンはIL-1 β の放出を抑制しなかった。	
考察および結論 今回の結果より、NLRP3経路の薬理的標的が歯周病を抑制するための有効な戦略となる可能性が示唆された。	