

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	佐藤 陽子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 コウボクによる <i>Porphyromonas gingivalis</i> のメチルメルカプタン産生の抑制メカニズムの解明に関する研究			
論文審査担当者			
主査教授 香西 克之		印	
審査委員 教授 柴 秀樹			
審査委員 教授 竹本 俊伸			
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>口臭とは、口の中からの不快なおいがる症状であり、発症する原因の 1 つに歯周病が含まれる。歯周病原細菌の <i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>Pg</i>) は揮発性硫黄化合物 (VSC) を産生し、VSC は口臭の原因になる。臨床上で歯周病が重篤な患者が必ずしも口臭が強くないことから、口臭は <i>Pg</i> の質によって発生すると仮定した。METase は <i>Pg</i> も保有するアミノ酸分解酵素であり、VSC であるメチルメルカプタンを合成する。このメチルメルカプタン産生量は <i>Pg</i> の菌株ごとに大きく異なる。また、生薬であるコウボクが METase をコードする <i>mgl</i> 遺伝子を mRNA レベルで制御して、<i>Pg</i> のメチルメルカプタン産生を抑制する。しかし、<i>Pg mgl</i> mRNA 発現量は菌株間で異なっていることから、本研究ではコウボクによる <i>Pg</i> のメチルメルカプタン産生抑制メカニズムの解明を目的として、コウボクの <i>Pg</i> に対する作用について複数の <i>Pg</i> 菌株を用いて検討した。</p> <p>材料と方法として、用いた <i>Pg</i> 標準株は異なる線毛を決定する遺伝子 <i>fimA</i> タイプ I-V 型とした。<i>Pg</i> の分離は広島大学病院の口臭外来患者（広島大学病院倫理委員会承認済、患者同意取得済）の安静時唾液またはプラークを検体とした。液体培地にて培養した <i>Pg</i> 10<sup>8</sup> CFU を集菌し、メチオニン（1 mM）とコウボク（0-100 μg/ml）を添加した。嫌気培養後、メチルメルカプタン量をオーラルクロマで測定した。<i>Pg mgl</i> 発現量は real-time で解析した。<i>Pg</i> 標準株、臨床株すべての菌株でメチルメルカプタン量及び <i>mgl</i> mRNA 発現量が有意に抑制された。</p> <p>コウボクの <i>Pg</i> メチルメルカプタン産生抑制のメカニズムを解明するために、細菌情報伝達システムの SK と RR の 2 つのタンパク質が関与する TCS に着目し、<i>Pg</i> の TCS 遺伝子発現を RT-PCR で評価した。線毛のタイプを決定する <i>fimA</i> の発現に関与する SK の <i>fimS</i> および RR の <i>fimR</i> が有意に抑制されたことから、コウボクが付着因子である線毛の付着能を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>コウボクの <i>Pg</i> 付着能の抑制効果を検討するため、コウボク添加時のバイオフィーム形成およびヒト歯肉細胞への付着を評価した。コウボクが、<i>Pg</i> に直接的、または TCS を抑制</p>			

することで *Pg* のバイオフィルム形成およびヒト歯肉上皮細胞への付着が有意に抑制されることが示唆された。

以上の結果から本論文においてコウボクが *Pg* TCS mRNA に影響を与えることで、バイオフィルム形成および宿主細胞への付着を抑制している可能性は高いことが示唆された。本研究は *Pg mgI* mRNA 発現の制御メカニズムを解明するために大きな足掛かりになると考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が佐藤 陽子に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	佐藤 陽子
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 コウボクによる <i>Porphyromonas gingivalis</i> のメチルメルカプタン産生の抑制メカニズムの解明に関する研究			
最終試験担当者			
主査教授 香西 克之		印	
審査委員 教授 柴 秀樹			
審査委員 教授 竹本 俊伸			
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年12月6日の第7回広島大学研究科発表会（歯学）及び平成30年2月5日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 コウボクの至適濃度について</li> <li>2 コウボクの活性成分について</li> <li>3 コウボクによる METase 抑制機構について</li> <li>4 コウボクによる <i>Pg mgI</i> mRNA 発現抑制と CH<sub>3</sub>SH 産生減少の量的関係について</li> <li>5 コウボクによるバイオフィルム形成と細胞付着の抑制機構について</li> <li>6 口臭予防に関する臨床的展望について</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			