

論文要旨

氏名	平山 綾
<p data-bbox="272 510 451 548">論文の要旨</p> <p data-bbox="253 568 435 607">【背景と目的】</p> <p data-bbox="236 613 1370 853">a disintegrin and metalloprotease 17 (ADAM17) は tumor necrosis factor (TNF)-α 転換酵素として知られ、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。本研究では口腔内における ADAM17 の働きを解明するため、ヒト口腔ケラチノサイトでの TNF-α のような前炎症性シグナルにおける ADAM17 の発現や作用を検証することを目的としている。</p> <p data-bbox="253 860 435 898">【材料と方法】</p> <p data-bbox="236 904 1370 1267">患者から採取した歯肉組織とヒト口腔ケラチノサイト (HOK, hOMK107) を用いて ADAM17 の免疫蛍光染色分析を行った。また <i>P. gingivalis</i> および <i>E. coli</i> 由来のリポ多糖 (LPS) を添加したときの HOK 細胞における TNF-α、インターロイキン (IL)-6、ADAM17 レベルについて ELISA を用いて評価し、TNF-α と IL-6 の発現に対する ADAM17 の阻害剤 (TAPI-0) とマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の阻害剤 (GM1489) の影響を評価した。加えて、HOK の ADAM17 mRNA をターゲットにした siRNA 処理を行い、ADAM17 の発現の阻害を免疫蛍光染色分析により確認し、LPS 刺激による TNF-α の発現に対する ADAM17 siRNA 処理の影響を ELISA にて評価した。</p> <p data-bbox="253 1274 344 1312">【結果】</p> <p data-bbox="236 1319 1370 1682">ADAM17 は、歯肉組織中において歯肉上皮において強い発現が観察され、ヒト口腔ケラチノサイトにおいては、細胞膜および核周囲に発現がみられ、特に核周囲に強い発現が認められた。HOK に対する <i>P. gingivalis</i> および <i>E. coli</i> 由来の LPS 刺激によって TNF-α、IL-6、ADAM17 レベルは相乗的に増加し、TNF-α と ADAM17 間および TNF-α と IL-6 間に有意な相関関係が認められた。しかし、IL-6 と ADAM17 の間に有意な関係は認められなかった。また、HOK に対する <i>E. coli</i> 由来の LPS 刺激による TNF-α の発現レベルは TAPI-0 によってのみ減少し、GM1489 では有意な減少は認められなかった。さらに HOK に対する ADAM17 siRNA 処理によって細胞内の ADAM17 の発現が低下し、併せて LPS 刺激後の TNF-α 発現量の減少が認められた。</p> <p data-bbox="253 1688 344 1727">【結論】</p> <p data-bbox="236 1733 1370 1850">本研究では歯肉組織における上皮に ADAM17 の強い発現が認められ、ADAM17 はヒト口腔ケラチノサイトにおいて TNF-α 発現を制御する役割を持つ主要な酵素である可能性が示唆された。</p>	