

## 論文審査結果報告書

論文提出者氏名 中山 皓平

学位論文題目：The Novel NF- $\kappa$ B Inhibitor, MTI-II Peptide Anti-Inflammatory Drug Suppresses Inflammatory Responses in Odontoblast-like Cells

審査委員（主査）教授 竹内 弘 印

（副査）教授 松尾 拓 印

（副査）教授 清水博史 印

### 論文審査結果の要旨

炎症は歯髄創傷治癒プロセスにおいて重要なステップであることが知られている。その一方で、炎症が過剰に進行して重篤化した場合、確実な炎症制御法がないため歯科医師は抜髄を選択せざるをえなくなる。歯髄を保存し歯の寿命を延ばすには、歯髄に生じた炎症を直接制御する方法の確立が必要である。

Macromolecular Translocation Inhibitor II (MTI-II) は、グルココルチコイド受容体の活性化補助因子として同定された酸性の核タンパク質である。近年、MTI-II の構造を基本にして、炎症応答において主要な役割を果たしている NF- $\kappa$ B を阻害する MTI-II ペプチド抗炎症薬；MTI-II Peptide Anti-Inflammatory Drug (MPAID) が化学合成された。申請者の中山皓平氏は、歯髄に生じた炎症の制御に MPAID が応用できるのではないかと考え、本研究において象牙芽細胞様細胞の炎症応答に対する MTI-II の役割と MPAID の影響を検討した。

実験にはラット下顎切歯から樹立した象牙芽細胞様細胞株である KN-3 細胞を用いた。TNF- $\alpha$  で KN-3 細胞を刺激すると、NF- $\kappa$ B の転写活性が亢進し、細胞増殖能には影響することなく、分化誘導に伴って上昇するアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性が抑制された。次に、KN-3 細胞に MTI-II 発現用プラスミドを導入し MTI-II を過剰発現させると、TNF- $\alpha$  刺激あるいは NF- $\kappa$ B のサブユニットである p65 の過剰発現によって誘導された NF- $\kappa$ B 転写活性の亢進がいずれも抑制された。一方、MTI-II の過剰発現は TNF- $\alpha$  刺激によって誘導される I $\kappa$ B $\alpha$  の分解や p65 の核移行は阻害しなかった。MPAID を培地中に添加して細胞を処理すると、MTI-II の過剰発現と同様に、TNF- $\alpha$  刺激依存的な NF- $\kappa$ B 転写活性の亢進が抑制され、NF- $\kappa$ B の標的遺伝子である Interleukin-6 および-8 の mRNA 発現と Interleukin-6 の分泌も抑制された。さらに、KN-3 細胞の分化に伴う ALP 活性上昇を抑制する TNF- $\alpha$  の効果も、MPAID 添加によって解除された。

以上の結果は、MTI-II および細胞外から添加した MPAID が、TNF- $\alpha$  を始めとする炎症性刺激によって象牙芽細胞様細胞に誘導された NF- $\kappa$ B の転写活性を阻害することを示しており、MPAID が新しい抗炎症薬として歯髄に生じた炎症の制御に有用である可能性を示唆するもので非常に意義深い。

本研究内容に関して、申請者の中山皓平氏に対し、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や意義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。

