

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名 鹿山 武海

学位論文題目 Hematogenous apoptotic mechanism in salivary glands in chronic periodontitis

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 松原 琢磨



(副査) 瀬田 祐司



### 学位審査結果の要旨

歯周炎は代表的な口腔疾患の1つであり、歯槽骨破壊を伴う歯周組織の炎症を特徴とする。唾液は抗菌作用や抗炎症作用により口腔の健康を維持するため、分泌量の低下により歯周炎を含む様々な口腔疾患が引き起こされることが知られている。また、絹糸結紮により作製した実験的歯周炎ラットで唾液分泌量が減少することから、歯周炎により唾液分泌量が減少する可能性も示唆されている。さらに、実験的歯周炎ラットでは唾液腺のアポトーシス性萎縮が誘発されるという報告もあり、歯周炎患者における唾液分泌量の低下は歯周炎からの影響を受けていると予想される。唾液腺のアポトーシス性萎縮は片側の歯のみを結紮しても両側性に誘発されるため、血行性の因子が唾液腺のアポトーシス性萎縮に関連していると考えられる。そこで申請者の鹿山氏は本研究において、ラット上顎の片側臼歯のみに絹糸を結紮し、耳下腺と顎下腺のアポトーシスならびにそのアポトーシスに関連する血行性因子を調べた。また、ラットから採取した唾液腺細胞と TNF- $\alpha$  または B 細胞の共培養によるアポトーシス関連因子の変化についても検討を行っている。

6週齢の雄性 Wistar ラットの歯頸部に絹糸を1週あるいは4週結紮し、シャム群では、結紮直後に結紮を除去した。4週結紮群では耳下腺と顎下腺において顕著なアポトーシス性萎縮を認めたが、1週結紮群では唾液腺の重量や組織学特徴に変化を認めなかった。他の臓器重量に関して、4週結紮群の肺と涙腺はシャム群に比べて有意に増加していたが、心臓、脳、肝臓、下垂体、副腎、腎臓、精巣、脾臓には変化がなかった。ELISA 法にて血中炎症性サイトカイン量を測定したところ、4週結紮群では TNF- $\alpha$  量がシャム群と比較して有意に増加していたが、IL-1 $\beta$  量と IL-6 量では有意な差が認められなかった。4週結紮群において血中 TNF- $\alpha$  量が増加していたため、定量性 RT-PCR にて検討したところ、結紮側の歯肉では TNF- $\alpha$  mRNA 量が増加していたが、唾液腺では有意差が認められなかった。細胞内アポトーシス経路を持つ TNF- $\alpha$  タイプ 1 受容体はシャム群の唾液腺の腺房細胞と導管部で発現しており、4週結紮群でその発現量が減少していた。また、ラット唾液腺初代培養細胞を TNF- $\alpha$  で処理すると PARP とカスパーゼ 3 の切断を用量依存的に増加した。4週結紮群では顎下リンパ節の肥大と血中リンパ球数の増加が認められ、B 細胞の特異的マーカーである CD19 の mRNA 量および陽性細胞の発現が唾液腺で増加していた。さらに、4週結紮群から採取した B 細胞と耳下腺初代培養細胞の共培養により、唾液腺細胞における PARP の切断が増加した。

これらの結果から、実験的歯周炎ラットにおける唾液腺のアポトーシスには血中 TNF- $\alpha$  と B 細胞浸潤が関与していることが示唆された。

本研究内容について申請者の鹿山氏に対し、個々の実験手法、結果の解釈および当該分野における意義や今回の結果に残る課題等について主査と2名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、歯周炎の重症化が全身の健康に及ぼす影響について理解を深めることに寄与するものが多いことから、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。