

論文内容の要旨

シェーグレン症候群は外分泌腺機能が障害される自己免疫疾患であり、口腔乾燥症を主症状とする。現在、ムスカリン受容体アゴニストであるピロカルピン (pilo) が対症療法として使用されており、繰り返し投与による唾液分泌亢進作用が報告されているが、その詳細は明らかではない。本研究では、シェーグレン症候群モデル動物である NOD マウス (NOD) において、pilo 繰り返し投与による唾液分泌の変化を検討するために野生型マウス (ICR) と比較した。16 週齢の雌の ICR 及び NOD に、麻酔下で 0.25 mg/kg の pilo を腹腔内投与し、30 分間、口腔内に分泌された唾液を採取した (1 回投与)。1 週間後、17 週齢時に同マウスに同量の pilo を投与し、唾液を採取後 (2 回投与)、顎下腺を摘出した (pilo 群)。対照群として pilo 非投与の 17 週齢の ICR と NOD の顎下腺を摘出した (非 pilo 群)。採取した唾液の分泌量と総アミラーゼ活性を測定した。pilo 群と非 pilo 群の顎下腺からタンパク質及び RNA を抽出し、タンパク質は膜画分と細胞質画分に分離した。ICR と NOD それぞれの pilo 群、非 pilo 群の顎下腺各画分における AQP5 発現をウェスタンブロットにより、*Ctgf*、*Sgk1* 遺伝子発現を定量 RT-PCR により解析した。結果を以下に示す。

1. 唾液分泌量において、平均量では ICR と NOD とともに 1 回投与と 2 回投与で有意差はみられなかったが、ICR ではほとんどの個体で 1 回投与より 2 回投与で分泌量が増加していた。
2. 総アミラーゼ活性において、ICR と NOD とともに 1 回投与と 2 回投与で有意差はみられなかった。
3. AQP5 タンパク質の総量は ICR、NOD とともに pilo 投与による違いはみられなかったが、非 pilo 群より pilo 群において、膜画分で増加傾向、細胞質画分で有意な減少を示した。
4. *Ctgf* 及び *Sgk1* の遺伝子発現において、ICR で非 pilo 群と比較して pilo 群で有意な発現の増加を示したが、NOD では有意な増加はみられなかった。

本研究の結果、NOD において pilo 繰り返し投与による AQP5 の膜への増加傾向がみられたが、唾液分泌量及び *Ctgf* と *Sgk1* の遺伝子発現が ICR と比較して増加しなかったことから、これらの遺伝子発現が pilo 投与による唾液分泌に関連している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、NOD において pilo 繰り返し投与による遺伝子発現の亢進機構が障害されており、これが pilo 投与による唾液分泌と関連している可能性を明らかにしたものである。この知見は歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 水橋 史

副査 田中 彰

副査 三上 正人

最終試験の結果の要旨

板垣 壮侑に対する最終試験は、主査 水橋 史教授、副査 田中 彰教授、副査 三上 正人教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。