

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 高橋祐介

学位論文題目 Application of anti-vascular endothelial growth factor antibody restores the function of saliva secretion in a type 2 diabetes mouse model (抗 VEGF 抗体は 2 型糖尿病マウスモデルにおける唾液分泌機能を回復させる)

審査委員 (主査氏名) 小野 堅太郎

(署名) 小野 堅太郎

(副査氏名) 中島 啓介

(署名) 中島 啓介

(副査氏名) 中道 郁夫

(署名) 中道 郁夫

学位審査結果の要旨

2 型糖尿病患者は口腔乾燥症を合併することがあり、歯周病増悪や味覚障害、咀嚼・嚥下障害などを引き起こし、患者の QOL を著しく低下させているとの報告がなされている。しかしながら、糖尿病による口腔乾燥症の発症メカニズムは不明であり、その治療方法が確立していない。一方で、糖尿病の三大合併症の 1 つである糖尿病網膜症の治療には、ラニズマブ (RBZ) といった抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体が使用されている。本研究では VEGF 抗体 RBZ が糖尿病誘発唾液分泌障害に有効であるかどうかを検討するため、2 型糖尿病マウスモデルを使用した。

2 型糖尿病マウスモデルには KK-Ay を使用し、健常群として C57BL/6J を用いた (10~12 週齢、オス)。DM 群へのコントロール投与には生理食塩水を使用し (DM 群)、RBZ は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度 (DM+RBZ 群) で実験 24 時間前に腹腔内投与された。本研究は九州歯科大学動物実験委員会の承認を得て行われている (No. 23-001)。

Ex vivo 顎下腺灌流実験において、ムスカリン刺激による唾液分泌量が DM 群と比較して DM+RBZ 群で約 40% 有意に増加した。定量性 RT-PCR において VEGF 受容体 VEGFR-1 の mRNA 発現量は健常群の約 2 倍に発現量を増加させていた。炎症性サイトカインである $\text{TNF}\alpha$ および $\text{IL-1}\beta$ は DM 群と比較して有意に減少し、水チャネル AQP 5 の発現量は有意に増加していた。免疫化学組織染色において、顎下腺におけるリンパ球浸潤レベルが RBZ 投与により低下していた。唾液分泌に重要な細胞内 Ca イオン濃度変化を検討したところ、D ムスカリン刺激による Ca イオン応答が RBZ 投与により有意に増加していた。これらの結果より、抗 VEGF 抗体 RBZ の投与は 2 型糖尿病マウスモデルにおける顎下腺の炎症を抑制し、低下した唾液分泌機能を回復させることが示唆された。

本研究内容について申請者の高橋氏に対し、主査と副査 2 名による試問を行った。実験計画や個々の実験手法、結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望等について申請者からおおむね適切な回答を得た。本研究成果は、糖尿病患者における口腔乾燥症の治療に寄与することが期待される。以上のことから、審査委員会では本研究を学位論文として価値あるものと判断した。