

論 文 要 旨

氏 名	高橋祐介
タイトル (日英併記)	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)

論文の要旨

2型糖尿病患者では、しばしば口腔乾燥症を合併し、歯周病の増悪や味覚障害、咀嚼・嚥下障害などを引き起こすことにより患者のQOLを著しく低下させることが報告されている。しかしながら、口腔乾燥症の発症メカニズムにおいては不明な点が多く、その治療方法が確立していないのが現状である。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、ラニビズマブ(RBZ)などの抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体が使用されているが、唾液腺に対する効果は不明である。そこで本研究では、2型糖尿病マウスモデルへのRBZの投与が唾液分泌機能の回復に有効かを評価することを目的とした。

実験には2型糖尿病マウスモデルKK-Ayおよび健常群としてC57BL/6J(10~12週齢, オス)を用い、糖尿病(DM)群および健常群には生理食塩水を、DM+RBZ群にはRBZ(100 µg/kg)を実験の24時間前にそれぞれ腹腔内投与した。統計分析には、Student's *t*-test 検定もしくはBonferroni's post-hoc testを用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。本研究は九州歯科大学動物実験委員会の承認を得て行った(No.23-001)。

Ex vivo 顎下腺灌流実験を行ったところ、ムスカリン性刺激薬による唾液分泌量がDM群と比較してDM+RBZ群で約40%増加した。次に、qRT-PCRを用いVEGF受容体であるVEGFR-1のmRNA発現量を測定したところ、DM群では健常群の約2倍の発現量を示すことが明らかとなった。一方で、炎症性サイトカインであるTNF- α およびIL-1 β のmRNA発現量は、DM群と比較してDM+RBZ群で有意に低値を示し、水チャネルであるアクアポリン5の発現量は、DM群と比較してDM+RBZ群で有意に高値を示した。また、免疫化学組織染色では、顎下腺におけるリンパ球浸潤レベルがDM群と比較してDM+RBZ群で有意に低値を示した。さらに、唾液分泌に重要な細胞内Ca²⁺濃度上昇を検討したところ、DM群と比較してDM+RBZ群の顎下腺腺房細胞で有意に高値を示した。

本研究により、抗VEGF抗体であるRBZを用いることで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、唾液分泌機能を回復させることが示唆された。