

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

| 報告番号 | ① 乙 第 号 | 論文提出者名 | 足立 圭 |
|--------------|--|--------|------|
| 論文審査 委員氏名 | 主査 三谷 章雄 副査 松原 達昭 金森 孝雄 | | |
| 論文題名 | 糖尿病ラット歯周炎に対する poly (ADP-ribose) polymerase 阻害薬の効果 | | |

インターネットの利用による公表用

う蝕とともに歯科における 2 大疾患とされる歯周病は、歯周ポケット内に存在する細菌の感染によって歯周組織が破壊される慢性炎症性疾患である。歯周病原細菌や、その代謝産物の作用により、炎症反応が亢進する結果、歯肉の炎症や歯槽骨の吸収が進行する。症状が重篤化すると歯は動揺し、支持を失った歯は脱落する。また、歯周病の進展には全身的要因も関与しているが、その一つである糖尿病は、歯周病と双方向に関係していることが明らかにされつつある。

糖尿病はインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。糖尿病の慢性合併症の一つに歯周病が挙げられ、糖尿病による高血糖状態の持続に起因する好中球の機能不全、コラーゲン合成阻害、歯根膜線維芽細胞の機能異常、終末糖化産物などによる炎症性組織破壊、微小循環障害、過剰な免疫反応などが歯周組織に影響を与え、歯周病を増悪させると考えられている。

核内酵素である poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) は DNA 傷害の際に活性化され、nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) を基質とし、その ADP リボースユニットを種々のタンパク質に転移させる。また、この転移された ADP リボースユニットに新たな ADP リボースユニットを転移させる反応を触媒する酵素で、転移反応に伴い NAD⁺ を遊離させる。PARP は傷害部 DNA に接着し、DNA 修復を促進する。しかしながら、高血糖状態の持続や歯周病原細菌による細菌感染によって引き起こされる酸化ストレ

スにより、過度の DNA 傷害が起こると、PARP が過剰に活性化され、NAD⁺ の過剰消費によりレドックスサイクルが円滑に稼働できなくなる。そのため、細胞内エネルギーの枯渇が起こり、細胞死を引き起こし、さらなる合併症の悪化をもたらされると考えられている。こうした事実は、糖尿病における歯周炎の悪化に、PARP の活性化が関与していることを示唆するものである。

5 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに streptozotocin (STZ) を腹腔内投与し、糖尿病を誘導した。糖尿病誘導 2 週間後に、上顎右側第二臼歯 (M2) の歯頸部全周に縫合用ナイロン糸を巻き、近心口蓋側で結紮して実験側とした。反対側は対照側とし、M2 は無処置とした。ナイロン糸を留置した翌日から、半数の正常ラットおよび糖尿病ラットに PARP 阻害薬 (1,5-Isoquinolinediol) を腹腔内に 2 週間連日投与した (3 mg/kg/day)。歯周炎誘導 2 週間後の評価として、体重、血糖値および歯肉組織における血流の測定、組織学的評価、micro CT による歯槽骨吸収の定量を行った。全ての値は、平均値±標準誤差で表した。統計学的解析には one-way ANOVA と Bonferroni's multiple comparison test を用いて、危険率は $P < 0.05$ をもって有意とした。

糖尿病ラットは正常ラットに比較し有意な体重減少と血糖値の上昇を認めた。PARP 阻害薬の投与は、体重および血糖値に影響を与えなかった。糖尿病ラット対照側における歯肉組織内血流は、正常ラットの対照側に比較

し有意に低下していた。PARP 阻害薬の投与は、糖尿病ラット対照側の歯肉組織内血流を正常ラットレベルにまで改善した。歯周炎の惹起は、正常ラットおよび糖尿病ラットともに有意に歯肉組織内血流を増加させたが、PARP 阻害薬投与は歯周炎側歯肉組織内血流に影響を与えなかった。歯肉上皮結合組織における H-E 染色では、正常ラットおよび糖尿病ラットともに歯周炎の惹起により炎症性細胞浸潤を認めたが、その程度は糖尿病ラットにおいて顕著であった。PARP 阻害薬の投与は歯周炎側の炎症性細胞浸潤を減少させたが、糖尿病ラットにおいてより顕著に認められた。Micro CT 解析では、歯周炎側において対照側と比較して有意な歯槽骨の吸収が認められた。さらに、糖尿病ラット歯周炎側は、正常ラットの歯周炎側と比較し、歯槽骨吸収の有意な増加が認められた (正常ラット: 0.89 ± 0.01 mm、糖尿病ラット: 1.25 ± 0.06 mm)。PARP 阻害薬の投与は、正常ラットおよび糖尿病ラットともに歯槽骨吸収を有意に抑制したが、歯槽骨の吸収は糖尿病ラットにおいてより顕著に抑制された (歯槽骨吸収減少量: 正常ラット: 0.11 ± 0.01 mm、糖尿病ラット: 0.26 ± 0.03 mm)。

本研究により、糖尿病ラット歯周炎では、正常ラット歯周炎に比較し著明な炎症性細胞浸潤と有意な歯槽骨吸収の増大が観察された。PARP 阻害薬の投与は、歯周炎を改善するが、その効果は糖尿病ラットにおいてより顕著であり、糖尿病状態における歯周炎の悪化に PARP の活性化が大きな役割を果たしていると考えられる。これらの結果より、PARP 活性化の抑制が、

(論文審査の要旨)

No.4.....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

糖尿病における歯周炎の治療戦略となる可能性が示唆された。

以上より、本研究は歯科保存学、内科学、口腔生化学をはじめとする関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。

平成27年 1月28日