

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	澤田 憲孝
論文審査 委員氏名	主査		三谷 章雄	
	副査		松原 達昭	
			嶋崎 義浩	
論文題名	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の膵外作用を介した新規歯周炎治療法の検討			

インターネットの利用による公表用

歯周病は糖尿病の慢性合併症の1つであり、1型及び2型糖尿病患者では健常人に比較し歯周病の発症率が高く、重症であることが示されている。近年、2型糖尿病のインスリン分泌障害に対する治療戦略としてインクレチンが脚光を浴びている。インクレチンとは食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称で、これまでにGIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) とGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の2つが確認されている。GLP-1はインスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用など膵内作用と、食欲抑制作用、胃排泄遅延作用、抗炎症作用などの膵外作用を有することが明らかとなっている。中でも、抗炎症作用についてはGLP-1受容体作動薬の使用により複数の臓器で確認されているが、口腔組織に関する報告はいまだ十分とは言えない。

本研究では、GLP-1の歯周炎に対する抗炎症効果を検討する目的で、実験的歯周炎を惹起させたラットにGLP-1受容体作動薬を投与し歯周炎の状態を解析するとともに、GLP-1の抗炎症作用についてヒト急性単球性白血病細胞株であるTHP-1細胞を用いて検討した。

実験動物には5週齢雄性、Sprague-Dawley (SD) ラットを用いた。歯周炎を惹起させる目的で上顎両側第二臼歯の歯頸部全周に縫合用ナイロン糸を巻いて結紮し、歯周炎群とした。また、無処置のラットを対照群とした。ナイロン糸を留置した同日から、半数の歯周炎群にGLP-1受容体作動薬で

あるリラグルチドを 14 日間持続投与した。結紮 14 日後に屠殺し、歯周組織における病理組織学的解析、歯肉における遺伝子発現解析及び Micro CT による歯槽骨の撮影を行った。

次に、THP-1 細胞を用いて、GLP-1 を 10^{-9} ~ 10^{-11} M、LPS を 100 ng/mL の濃度で添加・刺激し TNF- α 、iNOS 遺伝子の発現解析を行った。

ラットの体重、血糖値は正常群、歯周炎群、リラグルチド投与歯周炎群において有意差は認められなかった。

歯周組織における病理組織学的所見では、正常群と比較し歯周炎群では炎症性細胞浸潤の増加を認めたが、リラグルチド投与により歯周炎群と比較し炎症性細胞浸潤の減少を認めた。免疫染色を行い、iNOS 陽性細胞数を計測したところ、正常群と比較し歯周炎群では iNOS 陽性細胞数が有意に増加したが、リラグルチド投与により陽性細胞数が歯周炎群と比較し有意に減少した。TRAP 染色を行った結果、対照群と比較し歯周炎群では TRAP 陽性細胞数が有意に増加したが、リラグルチド投与により陽性細胞数が歯周炎群と比較し有意に減少した。一方、ALP 染色においてはいずれの群間においても有意差は認めなかった。

歯肉における遺伝子発現では、正常群と比較し歯周炎群において iNOS 及び TNF- α の遺伝子発現が有意に増加したが、リラグルチド投与により歯周炎群と比較し有意に減少した。歯肉におけるマクロファージの極性を確認する目的で炎症性マクロファージマーカーの CD11c と抗炎症性マクロファ

ージマーカーの CD206 の遺伝子発現を確認したところ、CD11c 発現は正常群と比較し歯周炎群で有意に増加し、リラグルチド投与により歯周炎群と比較し有意に減少した。一方で、CD206 発現には有意な差は認められなかった。

また、正常群と比較し歯周炎群では歯槽骨の吸収が有意に増加したが、リラグルチド投与群では歯周炎群と比較し歯槽骨吸収が有意に抑制された。

THP-1 細胞の遺伝子発現において、LPS 刺激により TNF- α 及び iNOS 遺伝子発現は有意に増加した。GLP-1 の添加は、LPS 刺激により増加した TNF- α 及び iNOS 遺伝子発現を濃度依存的に抑制した。

本研究の結果から、GLP-1 は本来のインクレチン作用であるインスリン分泌促進による糖尿病改善効果とは別に、歯周炎改善作用を有することにより、GLP-1 受容体作動薬は 2 型糖尿病に罹患した歯周炎患者に対し有効な治療戦略となるのみでなく、糖尿病を合併しない歯周病患者にも有効であ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、口腔衛生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。