

最終試験の結果の要旨

神奈川県立歯科大学大学院歯学研究科 口腔科学講座 坂口和歌子に

対する最終試験は、主査 三辺 正人 教授、副査 合田 征司 教授、

副査 星 憲幸 准教授により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を

もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 三辺 正人 教授

副 査 合田 征司 教授

副 査 星 憲幸 准教授

論 文 審 査 要 旨

関節リウマチモデルマウスにおける唾液抗シトルリン化ペプチド抗体の検出についての研究

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

口腔科学講座 坂口 和歌子

(指 導： 槻木 恵一 教授)

主 査 三辺 正人 教授

副 査 合田 征司 教授

副 査 星 憲幸 准教授

論文審査要旨

学位論文である「関節リウマチモデルマウスにおける唾液抗シトルリン化ペプチド抗体の検出についての研究」は、関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) の診断特異性の高い抗シトルリン化抗体 (anti-citrullinated protein antibodies: anti-ccp antibody: ACPA) に注目し、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) を感染させた関節リウマチモデルマウスの唾液中に ACPA およびシトルリン化蛋白が検出されることを示した論文である。

これまで、著者の教室では、前立腺癌のマーカーの Prostate-specific antigen (PSA) やうつ病の診断マーカーとして有用視されている Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) などの非侵襲的で簡便な医科歯科連携医療に応用可能な唾液検査の有用性を報告してきた。これまで、歯周病と RA の関連について多くの報告があるが、唾液中の ACPA の検出は、明らかにされておらず、本論文において、それを実証しようとする研究目的は、今後の歯科医療への貢献の点からも高く評価できる。

研究方法は、RA のモデルマウスを使用して II 型コラーゲンを投与し RA を発症させた状態で Pg および *Escherichia coli* (Ec) を口腔内に塗布した。コントロール群 (非 RA : Control 群)、Control 群に Pg を塗布した Pg 群、Ec/RA 群、RA 群、Pg/RA 群の 5 群を設定し、足の関節炎指数の測定と足骨の HE 染色による病理組織学的評価を行うとともに、ELISA 法により血清と唾液中の ACPA の測定とウェスタンブロッティング法で血清、唾液、足骨のシトルリン化蛋白の分析を行った。実験は、本学動物倫理委員会の承認を得て実施されており、データ分析手法とデータの統計解析手法は、文献や既存の方法に基づいており妥当なものである。

結果として、関節炎指数や足骨の病理組織学評価により、RA の発症と Pg 感染による RA の重症化が確認された。ELISA の結果、ACPA は Control 群、Pg 群は、血清、唾液中より検出されず、Pg/RA 群では、Ec/RA 群および RA 群と比較して高い検出量を示し、血清と唾液中の ACPA 検出量には相関性を認めた。また、ウェスタンブロッティングの分析により、RA 群、Pg/RA 群の血清、唾液中からシトルリン化蛋白が検出された。本研究で、RA 群および Pg/RA 群の唾液中に ACPA の検出が確認されたことは、今までに報告例がなく、新しい知見が得られたことは高く評価できる。一方、ACPA の検出量は、血清と比較して唾液中で非常に少なかったことや、RA 群において血清と唾液中には相関性が認められなかったことから、今後、唾液検査の実用化に向けてより高感度の検出系の開発とともに長期間の Pg 感染を伴う RA モデルによる検討が必要であるが、発展性が期待できる。

主査および副査より論文内容および関連事項に関して質問があったが、過去の報告やこれまでの研究成果を踏まえた的確な回答が得られた。さらに今後の方向性も明確に示されており、臨床への貢献が期待できる。

本審査委員会は、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を持って行われた。さらに結果の解釈について質問がなされ、それらに対する十分な回答が得られた。その結果、合格と認めた。そこで、本審査委員会は、全ての教育課程を修了し、教育理念に相応しい成果が認められ、高度専門職としての豊かな学識を有すると判定されたことから、申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。