

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 クラウンブリッジ補綴学分野

足 立 拓 也 に対する最終試験は、主査 安 部 貴 大 教授、副査 槻 木
恵 一 教授、副査 高 才 東 助教、学外副査 河 相 安 彦 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 安部 貴大 教授

副 査 槻木 恵一 教授

副 査 高才 東 助教

学外副査 河相 安彦 教授

論 文 審 査 要 旨

A Preliminary Pilot Study : Metabolomic Analysis of
Saliva in Oral Candidiasis

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

クラウンブリッジ補綴学分野 足立 拓也

(指 導 : 木本 克彦 教授)

主 査 : 安部 貴大 教授

副 査 : 槻木 恵一 教授

副 査 : 高才 東 助教

学外副査 : 河相 安彦 日本大学松戸歯学部附属病院病院長

論文審査要旨

学位申請論文である「A Preliminary Pilot Study : Metabolomic Analysis of Saliva in Oral Candidiasis」は、口腔カンジダ症患者における安静時唾液と刺激時唾液に分けた唾液中のメタボローム解析を前向き研究によって行い、特有な代謝物を同定したとする論文である。

近年の高齢化と共に、口腔不快症状の訴えも増加している。申請者はこれまで、共同研究者として、口腔不快症状や口腔カンジダ症に対しての補綴治療の有効性を示し、特に刺激時唾液量の増加による影響が強いことを報告してきた。この先行研究では唾液量のみに着目しており、唾液成分との関連性は不明であった。本研究の目的は、唾液成分と口腔カンジダ症の関連性を探るため、健常者（口腔カンジダ症非罹患患者）と口腔カンジダ症患者を比較し、唾液代謝物に差があるか確認することとしたもので、研究目的は高く評価できる。

対象と方法は以下の通りである。神奈川歯科大学附属病院に来院した患者 45 名を対象として、被験者に対しカンジダ菌検出試験により candida 群と control 群に分類した。その後、先行研究より唾液採取日を月・火曜日の午前中と規定した。唾液採取では安静時唾液は吐唾法、刺激時唾液はガム法を用い、それぞれ 15 分間と 10 分間唾液量を計測した。採取した唾液は冷凍保管し、メタボローム解析を行った。統計解析には男女差の検定に χ^2 test、代謝物の検定に Mann Whitney U test を用い、有意水準を 5% とした。本研究は神奈川歯科大学倫理委員会 (No. 380) 承認の元、実施した。これらの方法は、文献や既存の方法に基づいており妥当なもので論理的かつ適切な解析手法によって実験が行われている。また、事前に研究計画書が神奈川歯科大学研究倫理審査委員会に提出され承認を受けており、倫理的配慮が充分になされている。

45 名のメタボローム解析を行った結果、ピーク検出率 50% を超える代謝物は 51 種類となった。安静時唾液では全体的に高濃度の代謝物が、刺激時唾液では低濃度の代謝物が多く検出され、差がみられた。candida 群と control 群において年齢・性差に有意差はみられなかった。candida 群では安静時唾液で 5 つ、刺激時唾液では 2 つの代謝物が有意に上昇し、4 つの代謝物が有意に減少した。以上の結果は、適切な方法により導き出された明快な結果で、統計的有意差が示されており、口腔カンジダ症患者の迅速な診断への有用性が示された。

本研究において口腔カンジダ症患者に特有な代謝物を特定できる可能性が示唆された。さらに、candida 群の安静時唾液や刺激時唾液で増加した代謝物について文献的考察を加え、バイオフィーム形成やカンジダ菌の核酸代謝への関与についての言及や、刺激時唾液で減少した代謝物と歯周病との関連を考察するなど、興味深い点も指摘されて

いる。スクリーニング検査に応用し、カンジダ症の早期発見、治療に利用するため、さらに検体数を増やし再現性を高めていく必要がある、有意に認められた代謝物がカンジダ菌に由来するものか、コントロール群と比較した宿主差によるものか調査し口腔カンジダ症と唾液の関連性をさらに検討していくとしながら、また一方で、現時点での研究の限界点についても詳細に言及し、今後の課題について明記している点は高く評価でき、さらなる発展が大いに期待できる。

本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られることを確認した。特に、対象とする患者が具体的にどのように割り付けられたのか、サンプリングの詳細、control 群での安静時と刺激時の代謝物の相違の解釈、検定におけるデータの扱い（正規性の扱いなど）、メタボローム解析法での温度の誤植、Figure2 スコアプロットの説明、Figure4, 5 での解析内容、限界点を踏まえたうえで今後の展開などについて回答を求めた。その結果、十分な回答が得られることを確認し、口腔カンジダ症と唾液中代謝物に関する新規性のある知見により、新たな診断・治療法への発展につながるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者が修業年限短縮により、博士（歯学）の学位に十分に値するものと認めた。