

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 抗加齢歯科医学講座 岩田 将に

対する最終試験は、主査 松尾 雅斗 准教授 、副査 佐藤 温洋 教授 、

副査 向井 義晴 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 松尾 雅斗

副 査 佐藤 温洋

副 査 向井 義晴

論 文 審 査 要 旨

Blue Light from Dental Resin Curing Unit Causes
Light-Induced Vasoconstriction in Isolated Rat Aorta.

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
抗加齢歯科医学講座学 岩田 将

(指 導 : 吉野 文彦 准教授)

主 査 松尾 雅斗 准教授

副 査 向井 義晴 准教授

副 査 佐藤 温洋 教 授

論文審査要旨

学位論文である『Blue light from dental resin curing unit causes light-induced vasoconstriction in isolated rat aorta.』は、青色光による血管平滑筋の収縮に活性酸素種 (ROS) が関与する可能性を示した論文である。この波長の青色光は網膜への影響があるとされ、臨床の間でも光照射の際は眼障害防御のためフィルターによる目の保護を行っている。歯肉組織においては線維芽細胞に対する青色光照射が活性酸素種 (ROS) が誘導されると報告されている。しかし、歯髄組織の変化については主に温度上昇についての研究が行われ光の影響については報告されていない。本研究では血管平滑筋に対する青色光照射が ROS を誘導し歯髄中の血管が収縮するという仮説のもとに行われた。これは歯髄血管収縮を介した歯髄虚血-再灌流を誘導することで歯髄内微小循環変化による組織傷害を惹起する可能性を意味する。青色光照射をモデル実験とし血管平滑筋の機能変化を解明する、明確で新規性がありかつ臨床的にも有意義な研究目的を有していると評価した。

研究方法として7週齢 Wistar Rat 下行大動脈を摘出し螺旋状標本を作成し表面灌流装置に懸垂した。歯科用レジンを照射器により青色光を照射し血管平滑筋の等尺性張力変化を測定した。この螺旋状血管平滑筋標本における神経終末が有効なものかとの質疑に対して、すでに生理学的に確立されている方法で約72時間までなら血管平滑筋の収縮が見られるとの回答を得た。またこの時、半径1cmのガラス管中心にある血管試料までの距離は実験を通してすべて一定であり、この距離での温度上昇は見られないとの回答を得た。また、微細な歯髄血管系とラットの下行大動脈を比較する実験デザインに対する質疑が行われた。これに対してヒトの場合根尖孔から進入した平滑筋を有する主幹動脈が歯髄全体の血流をコントロールすることから、本実験に用いられた動脈と同等の収縮を行うとの回答を得た。血管収縮へのノルアドレナリン (NA), ROS の関与を検討するため、 α 受容体拮抗薬 Phentolamine, および ROS 消去剤であるジメチルスルホキシド (DMSO), スーパーオキシドディスムターゼ (SOD), または L-histidine を添加した。これら ROS に対する消去作用を X-band 電子スピン共鳴 (ESR) 法を用いて検討を行った。ESR による検出(論文 Fig3)のグラフにおいて1点の磁場のみ測定する理由に対し、シグナル検出可能な測定基準値を用いたとの回答を得た。結果は平均値 \pm 標準偏差にて表記し、有意水準 0.05 のもとに Dunnett's multiple comparison test および Student's t-test により統計処理を行った。この統計処理について検定法に関するいくつかの質問がなされた。それに対しては、投稿論文 Revision 時の Reviewer の指示に従い統計処理したものであることが示された。

結果として、血管平滑筋は、青色光照射により有意な時間依存性血管収縮を示し、NA 受容体阻害剤である $10\mu\text{M}$ Phentolamine 添加においては青色光照射による収縮は抑制されることがわかった。その上で ESR 法を用いた計測を行い、ROS である① ヒドロキシラジカル、② スーパーオキシド、③ 一重項酸素の産生系を用いて、これらの消去剤である① 100mM DMSO, ② 10unit/mL SOD, ③ 5mM L-histidine 添加で有意な ROS を消去を確認し、これら消去剤を表面灌流法に適用することで、照射群は青色光照射により血管収縮を示す張力増加が有意に抑制された。

本研究は、血管平滑筋に対する青色光照射が ROS を誘導し、血管平滑筋が収縮することを解明した。そして、ROS 消去は生体の光照射による酸化ストレスを除去することとなり、ROS が及ぼす直接的な細胞傷害を抑制するのみならず、ROS 誘発性の虚血-再灌流による歯髄循環障害をも防止する可能性があることが示唆された。今後、血流の存在する環境下での検討や、ROS 消去に関するサプリメント投与なども含めて発展させていく方向が示された。以上のように本研究はさらなる研究の発展により臨床への貢献が期待されるものである。そこで、本審査委員会は申請者の博士論文が博士(臨床歯学)の学位に十分値するものと認めた。