

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 田中優作 に対する

最終試験は、主査 三辺正人教授、副査 有坂博史教授、副査 松尾雅斗准教授

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

副 査 有 坂 博 史

副 査 松 尾 雅 斗

論 文 審 査 要 旨

Protective effects of (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin on
local ischemia/reperfusion-induced
suppression of reactive hyperemia in rat gingiva

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

抗加齢歯科医学講座 田中 優作

(指 導 : 高橋俊介 准教授)

主 査 三辺 正人 教授

副 査 有坂 博史 教授

副 査 松尾 雅斗 准教授

論文審査要旨

学位論文である「ラット歯肉における局所虚血/再灌流誘発性反応性充血の抑制に対する (6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin(BH₄)の防御効果」は、虚血/再灌流(I/R)に伴うラット歯肉の反応性充血(RH)の原因となる局所血液循環における制御機構について検討したところ、一酸化窒素(NO)作動性神経が分泌するNOの低下がI/R処置による一過性の抑制において部分的役割を果たしていることを示した論文である。

全身循環を介した血液供給は組織の機能維持に不可欠で、局所循環制御機構は重要な役割を果たしている。その局所循環制御機構の1つであるRHは、血管の一時的な閉鎖後の開放に対する一過性の血管拡張反応で、生理的な代償性循環反応と考えられている。一方、比較的長時間の虚血後に再灌流させると、活性酸素種などを介して組織障害を生ずることが明らかにされており、申請者らも、口腔内の局所循環調節機構としての歯肉RHへのNOの関与を報告してきている。しかしながら、歯肉におけるNOによる局所循環調節機構や歯肉循環の制御に対するI/Rの影響は、これまで明らかにされておらず、本論文において実証しようとする研究目的は、今後の歯科臨床への寄与が明確であり意義がある。

研究方法の概略は、以下に示す通りである。歯肉血流量の評価は、レーザードップラー血流計を用いて、ラット歯肉RHを解析した。マイクロマニピレーターに装着した血流測定用プローブを用いて、ラット口蓋歯肉の圧迫と開放を行い、RHとI/Rを誘発させた。また、スーパーオキシドO₂⁻/MCLA化学発光法による活性酸素消去活性を指標に検討した。これらの方法は、文献や既存の方法に基づいており、適切な解析、統計手法により、動物倫理委員会の承認下に実施されており妥当なものである。

結果として、30秒～20分間の歯肉圧迫では、RHは、時間依存的に増加し、この増加は、NO合成酵素(NOS)阻害薬のL-NAMEや神経性NOS阻害薬の7-NI、または、NOS補因子のBH₄合成阻害薬のDAHP投与により有意に抑制された。しかし、60分間の歯肉圧迫でRHは著明に低下し、この低下は、SOD、BH₄ならびに、BH₄の前駆体であるセピアプテリンで有意に抑制された。また、O₂⁻によるMCLAの発光強度は、SODとBH₄で著明に低下した。さらに、BH₄によるO₂⁻消去活性は、時間依存的に有意に低下した。以上のことから、ラット歯肉RHには、NO作動性神経調節機構が関与していることや、歯肉I/Rによる歯肉RHの抑制は、O₂⁻によるNOS補因子であるBH₄の枯渇に起因したNO産生量の低下の関与の可能性が示唆されたことは、新しい知見として高く評価できる。高フェニルアラニン血症のようなBH₄欠乏症の補充療法にBH₄は、既に臨床応用されているが、BH₄とセピアプテリンは、口腔内を含め虚血・再灌流誘発性疾患の予防や改善に有効な治療薬となる可能性があり、今後の発展性が期待できる。

したがって、本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。