

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 第413号 乙口保 口修	氏名	山ノ井 朋子
審査委員	主査 石丸 直澄 副査 吉本 勝彦 副査 田中 栄二		

題目 Treatment with the Biscoclaurine Alkaloid Cepharanthin Significantly Increases Salivary Secretion in Primary Sjögren's Syndrome Patients

(ビスコクラウリン型アルカロイドであるセファランチンは、1次性シェーグレン症候群患者の唾液分泌量を著明に増加させる)

要旨

指定難病であるシェーグレン症候群 (SS) の唾液腺組織においては、導管細胞周囲性にリンパ球浸潤がみられるとともに、腺房構造の萎縮・破壊・消失が観察される。

これまでの「ビスコクラウリン型アルカロイドであるセファランチンはtumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )により促進されるmatrix metalloproteinase (MMP)-9の産生を抑制することによりSSモデルマウスの唾液腺腺房構造の破壊を阻止する」という研究成果に基づき、本論文では、セファランチン投与が1次性SS患者の刺激時唾液分泌量と腺房構造破壊阻止に如何なる影響を及ぼすかにつき研究を行っている。

本学倫理委員会の承認のもと、単一施設におけるopen-label pilot studyを行った。1次性SS患者29名 (女性28名、男性1名) を対象とし、セファランチンを12か月 (6 mg/日) 服用させた。服用前に口唇腺病理組織像、抗SS-A/Ro抗体価、抗SS-B/La抗体価、CRP値、赤沈値の情報を得た。毎月、唾液分泌量を測定するとともに、8名の患者で服用前と12か月後における口唇腺病理組織像を比較検討した。その結果、セファランチン服用後においては服用前と比較して有意な唾液分泌量増加が認められた。この唾液分泌促進効果は、抗SS-A/Ro抗体価が0あるいは64 U/ml未満の患者において有意に認められた。セファランチン服用前・後での口唇腺における転写因子nuclear factor (NF)- $\kappa$ Bシグナル伝達関連分子 (p65、リン酸化I $\kappa$ B- $\alpha$ )、MMP-9及びtype IV collagenの免疫組織化学的解析より、服用前においては腺房細胞におけるp65、リン酸化I $\kappa$ B- $\alpha$ 、MMP-9の強発現と腺房構造周囲でのtype IV collagenの断裂が認められたが、服用後においてはp65、リン酸化I $\kappa$ B- $\alpha$ 、MMP-9の発現低下とtype IV collagenの腺房周囲での連続性が確認された。

以上の研究結果より、セファランチンは1次性SS患者の腺房構造を再構築することにより唾液分泌促進効果を発揮する可能性が示唆された。

本論文は、根治的治療法が確立されていないSS患者に対する有効な治療法を提示しており、臨床医学における重要な知見と考えられる点で歯科医学の発展に寄与するところが多大であると考えられた。

よって博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。