

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第 472 号	氏名	陳 舒 CHEN SHU
審査委員	主 査 吉村 弘 副 査 湯本 浩通 副 査 三好 圭子			

題 目 Protective effects of resveratrol against 5-fluorouracil-induced oxidative stress and inflammatory responses in human keratinocytes (ヒト角化上皮細胞における 5-FU 誘発性酸化ストレスおよび炎症応答に対する resveratrol の保護効果)

要 旨

癌に対する化学療法時の副作用として、口内炎の発症が知られている。抗癌剤である 5-Fluorouracil (5-FU) は、口内炎の発症率が他の薬剤よりも高いとされている。近年、口内炎の発症には酸化ストレスと炎症が関与している事が明らかになってきた。申請者は、植物由来ポリフェノール的一种である resveratrol を用いて、5-FU 誘発性口内炎モデルにおける酸化ストレスと炎症反応の抑制効果について検討した。

本論文は、ヒト表皮角化細胞株 (HaCaT 細胞) を用いた 5-FU 誘発性口内炎モデルにおける酸化ストレスと炎症反応に対する resveratrol の保護効果について、①細胞生存率の変化、②酸化ストレスの抑制効果、③炎症反応の抑制効果について評価した。その結果、5-FU (5 µg/ml) 投与によって HaCaT 細胞の生存率は低下したが、低濃度 (≤100 µM) の resveratrol 投与によって細胞生存率が少し回復した。5-FU 投与で ROS 産生の増加が認められたが、resveratrol 投与によって減少した。そのメカニズムとして、resveratrol 投与が Nrf2 の核内への移行を増強し、抗酸化酵素を増加させ、同時に SIRT-1 も増加させたことが示された。さらに 5-FU 投与により NF-κB p65 の核内移行の亢進が認められ、炎症性サイトカインが増加したが、これらはともに resveratrol 投与で抑制された。

本論文では 5-FU 誘発性の *in vitro* 口内炎モデルにおいて様々な観点から検討を行い、将来的な口内炎予防の臨床研究における resveratrol の可能性を示した点で、歯学の発展に寄与するところが大きであると考えられた。また、申請者について、当該分野における学識と研究能力を有していると評価できた。よって、博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。