

## 論文審査の結果の要旨

氏名：村上 嘉規

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：成長期ラットの片側鼻閉塞が脾臓NK細胞に及ぼす影響

審査委員：（主査）日本大学教授 博士（理学） 吉垣 純子

（副査）日本大学教授 歯学博士 葛西 一貴

（副査）日本大学教授 博士（歯学） 清水 武彦

（副査）日本大学教授 博士（歯学） 平塚 浩一

近年、アレルギー性鼻炎や咽頭扁桃肥大等による鼻咽腔疾患を有する児童が増えており、鼻閉塞により呼吸は鼻呼吸から口呼吸へと変化し、それによる顎顔面の成長発育への影響ならびに換気障害などが問題となっている。矯正歯科臨床においても、上顎前突や開咬を主訴とする患者の中に鼻閉塞や口呼吸を有する児童は多く見受けられ、成長期における鼻呼吸障害が顎顔面領域に与える影響についての報告が散見される。

成長期における鼻閉塞は、正常な鼻呼吸を阻害し口呼吸を引き起こし、頭位、顎位ならびに舌位を変化させ、結果として下顎骨の後下方回転、上下顎歯列弓の狭窄、臼歯の過萌出に伴う顔面高の増大などを引き起こし、顎顔面複合体の正常な発育を阻害すると報告されている。さらに全身的な影響として、鼻閉塞に伴う代償的な口呼吸は酸素供給量を低下させ、軽度の低酸素状態を惹起している。重度の低酸素症はチアノーゼや低酸素脳症、中枢神経障害といった症状を引き起こすが、軽度低酸素状態による生体に及ぼす影響に関しては、現在に至るまで多くは報告されていない。また、低酸素状態がヘルパーT細胞の分化を促進させると報告されているものの、免疫細胞に対する酸素濃度の影響についての報告はいまだ少ない。

そこで、本論文の著者は鼻閉塞が免疫細胞にどのような影響を及ぼすかを検証するために、成長期ラットに鼻閉塞モデルおよび軽度低酸素モデルを用いて、経皮動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）と脾臓ナチュラルキラー（NK）細胞への影響について検討した。

6週齢のWistar系雄性ラット（n=120）を使用した。鼻閉塞モデル（n=60）は、全身麻酔下で歯科用縮合型シリコン印象材を流し込み、片側鼻腔の完全閉鎖術を行う鼻閉塞群（n=30）と全身麻酔処置による偽手術を施した対照群（n=30）を比較した。軽度低酸素モデル（n=60）では、酸素濃度を調整することができる酸素コントローラーを用い、混合気を供給した小動物実験用チャンバー内で飼育し、18%に酸素濃度を低下させた軽度低酸素群（n=30）と通常大気化で飼育した対照群（n=30）を比較検討した。実験開始後の1, 3, 7, 14および21日目のSpO<sub>2</sub>を小動物用パルスオキシメーターにて測定した。さらに、それぞれの時点で脾臓を採取し、フローサイトメトリー法を用いてリンパ球中NK細胞比率を測定した。フローサイトメトリー法において、脾臓NK細胞はCD3<sup>-</sup>CD161<sup>+</sup>として定義した。免疫蛍光染色にはFITC標識anti-rat CD3抗体、APC標識anti-rat CD161抗体を用いた。解析にはBD FACS Caliburを使用した。統計分析は各計測項目について平均値、標準偏差を算出するとともに、群間比較にはMann-Whitney U testを用いて行った。

その結果、以下の結果を得ている。

1. 実験開始後1日目から21日目まで鼻閉塞群及び軽度低酸素群のSpO<sub>2</sub>は対照群と比較して有意に低い値を示し、片側鼻閉塞はSpO<sub>2</sub>を低下させ軽度低酸素状態を引き起こしていた。

2. 鼻閉塞群におけるNK細胞比率は実験開始後1日目から21日目まで対照群と比較して有意に低い値を示した。また、軽度低酸素群におけるNK細胞比率は、1日目において対照群と比較して有意に高い値を示したが、7、14、21日目では軽度低酸素群ラットにおけるNK細胞比率は、いずれも対照群と比較して有意に低い値を示し、片側鼻閉塞による軽度低酸素状態はNK細胞比率を低下させた。

以上のことから本論文の著者は、片側鼻閉塞は軽度低酸素状態を引き起こし、成長期ラットのリンパ球中NK細胞比率を低下させることにより、免疫系に影響を及ぼす可能性があるとは結論付けている。

本研究は、成長期ラットにおける片側鼻閉塞ならびに軽度低酸素状態が免疫系に及ぼす影響について新たな知見を得たものであり、歯科医学ならびに歯科矯正臨床に大きく寄与し、今後一層の発展が望めるものである。

よって本論文の著者は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成28年2月25日