

論文審査の結果の要旨

氏名：佐 久 間 圭

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： γ -glutamyl transpeptidase 阻害剤における口腔粘膜創傷治癒への効果の検討

審査委員：(主 査) 教授 平塚 浩一
(副 査) 教授 小方 頼昌
教授 野本 たかと

創傷治癒は皮膚よりも口腔粘膜が早いことが知られている。しかしながら、免疫機能の低下、糖尿病や低栄養状態などで遅延し易く、人の生命活動に影響を及ぼす。 γ -glutamyl transpeptidase (GGT) 阻害剤である GGsTop[®]は皮膚線維芽細胞のコラーゲンやエラスチン産生を促し、口内炎誘発モデルマウスにおいて治癒促進効果が認められるとの報告があることから、口腔の創傷治癒促進にも有用性があると考えた。GGTは細胞外グルタチオン (GSH) を分解し、細胞内への再取り込みを担う唯一の酵素である。GSHは、抗酸化作用、重金属の解毒など重要な働きを担っているため、GGTの存在は重要である。しかしながら、GGTによってGSHが分解された際に生じるCys-Glyは、金属イオンを介して活性酸素種を発生させることが報告されている。そのため、細胞の恒常性維持や活性酸素種の発生抑制にはCys-Glyの過剰な産生を調整する必要があり、GGT阻害剤の有用性は高いと思われる。また、マウス皮膚線維芽細胞においてtransforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)によるコラーゲン産生の促進をGSHが調整しているとの報告もあるため、TGF- β 1の存在もGGT制御に関わる可能性がある。GGsTop[®]はGGTを選択的に阻害し、人に対する副作用が少ないことが知られている。本研究はGGsTop[®]の口腔粘膜の創傷治癒への有用性を確かめるために、ヒト歯肉線維芽細胞HGF-1を用いてTGF- β 1とGGsTop[®]の関連性を検証した。加えて、実験的にマウス口蓋粘膜の創傷治癒への影響を検証した。

HGF-1へのTGF- β 1存在下ないし非存在下でのGGsTop[®]添加による効果を、スクラッチアッセイならびに遺伝子発現解析によって検証した。GGsTop[®]が添加されたHGF-1はTGF- β 1産生量を増大し、スクラッチアッセイにおいて細胞増殖能を亢進させることが明らかにされた。さらにGGsTop[®]は、TGF- β 1存在下でmatrix metalloproteinase 13 (MMP13) およびtype I collagen 遺伝子発現量を有意に上昇させた。一方、TGF- β 1存在下でGGsTop[®]が添加されたHGF-1における α 平滑筋アクチン遺伝子発現の上昇は認められなかった。また、*in vivo* 実験において、GGsTop[®]塗布によるマウス口蓋粘膜創傷治癒への影響を確認したところ、創傷治癒の促進が認められた。

以上のことから、GGT阻害剤であるGGsTop[®]はHGF-1に対して、細胞為害性を与えることなく、TGF- β 1産生量を増大させた。TGF- β 1存在下において、MMP13とtype I collagenの遺伝子発現レベルを増加させることで細胞外基質代謝を促進し、細胞の創傷治癒能を高める可能性を見出した。動物実験においても口蓋粘膜の創傷治癒を促進させたことから、口腔内の創傷治癒促進剤としてGGsTop[®]は有用であると示唆された。

本研究は、口腔粘膜創傷に対するGGT阻害剤の治癒促進効果について新たな知見を得たものであり、歯科医学に大きく寄与し、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

令和2年2月20日