

ふりがな氏名	のぐち まさひろ 野口 正皓
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 826 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 9 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Effects of α -tocopherol on bone marrow mesenchymal cells derived from type II diabetes mellitus rats (α -トコフェロールが II 型糖尿病ラット由来骨髄間葉系細胞に及ぼす影響)
学位論文掲載誌	Journal of Oral Science 第 巻 第 号 平成 30 年 月
論文調査委員	主査 梅田 誠 教授 副査 山本 一世 教授 副査 三宅 達郎 教授

論文内容要旨

近年では生体内の脂質などの非酵素的なラジカル鎖酸化反応を示す研究では、癌や老化などの多くの疾患に関与しており、その生理作用が注目されている。抗酸化物質としての α -トコフェロールの役割は広く受け入れられており、ビタミン E の中で最も生理活性が高く、遺伝子発現の調節および細胞増殖阻害を含む様々な代謝調節に関与している。しかし、II 型糖尿病ラット由来骨髄間葉系細胞（GK-BMMCs）に対する α -トコフェロールの影響に関して詳細な研究は行われていない。本研究では抗酸化剤である α -トコフェロールが II 型糖尿病ラット由来 GK-BMMCs に対する増殖、過酸化水素の産生、炎症性サイトカインの発現、過酸化水素の分解酵素産生に及ぼす影響について調べた。

α -トコフェロール濃度は欠乏群を 1.0 μ M、正常群を 10 μ M、過剰群を 100 μ M、ネガティブコントロール群を 0 μ M とし、実験に供試した。GK-BMMCs を 4 種の濃度の α -トコフェロール (0, 1.0, 10, 100 μ M) を添加培養後、細胞増殖、過酸化水素の産生量、炎症性サイトカインの発現、カタラーゼの産生量について測定した。

α -トコフェロールは GK-BMMCs の増殖を促進せず、 α -トコフェロール 100 μ M 添加群での過酸化水素は有意に高い産生量を示した。また、 α -トコフェロール 1.0 μ M 添加群での過酸化水素の産生は 0 μ M と同様であった。 α -トコフェロール 10 μ M 添加群では、IL-1 β mRNA および TNF- α mRNA の遺伝子発現を増加させたが、IL-6 mRNA の遺伝子発現をより増加させ、カタラーゼの産生量も増加させた。

α -トコフェロール欠乏状態では GK-BMMCs に対し有効な効果を示した。過去の研究では、II 型糖尿病ラットのようにストレスを受けた動物では α -トコフェロールは組織に対し保護的な作用を示すと報告されている。本研究では、その保護作用は正常濃度ではなく低濃度であることがわかった。今後、

生活習慣病の1つであるII型糖尿病患者は歯周病と双方向性影響を及ぼすと考えられ、そのようなストレスを受けた患者の細胞における低濃度 α -トコフェロールにおける有用性が示唆され、歯周病治療への展開が期待される。

論文審査結果要旨

酸化ストレスは多くの疾患に関与し、歯周病の病態制御の一躍も担っている。酸化ストレスを制御する物質として、抗酸化物質が知られている。本論文は、抗酸化物質であるビタミンEの中でも最も生理活性が高く、遺伝子発現の調整や細胞増殖阻害などの様々な代謝調節に関与している α -トコフェロールがII型糖尿病モデルラット由来骨髄間葉系細胞(GK-BMMCs)に及ぼす影響について検討を行ったものである。

Horwittらのヒト生体内の α -トコフェロール濃度を参考に欠乏群(1.0 μ M)、正常群(10 μ M)、過剰群(100 μ M)および対照群(0 μ M)の4群に調整した増殖培地で培養後、細胞増殖、過酸化水素の産生量、炎症性サイトカインの発現、カタラーゼ産生量について測定した。

α -トコフェロールによってGK-BMMCsの増殖を促進しなかった。過酸化水素の産生量は過剰群で他の群に対して、有意に高い産生量を示し、対照群と欠乏群の比較では有意差を認めなかった。IL-1 β mRNAおよびTNF- α mRNAの遺伝子発現は培養後3時間で対照群と比較して α -トコフェロール添加群は低い値を示し、培養後24時間で欠乏群は正常群より低い遺伝子発現を示した。IL-6 mRNAの遺伝子発現は、培養後3時間で対照群と比較して α -トコフェロール添加群は低い値を示した。カタラーゼ産生量は対照群と欠乏群で有意差を認めなかった。

これらの結果から、II型糖尿病モデルラット由来骨髄間葉系細胞に対する α -トコフェロールの至適濃度は正常ラットよりも、より低濃度になることが示唆された。

以上、II型糖尿病モデルラット由来骨髄間葉系細胞に及ぼす α -トコフェロールの影響を明らかにした点において、本論文は博士(歯学)の学位を授与するに値すると判定した。