

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名 楠田 優一郎

学位論文題目 Long-term dexamethasone treatment diminishes store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry in salivary acinar cells

審査委員 (主査) 小野 堅太郎



(副査) 竹内 弘



(副査) 豊野 孝



### 学位審査結果の要旨

副腎皮質ホルモン製剤の副作用として口腔乾燥が挙げられる。本研究は、副腎皮質ホルモン製剤のひとつである Dexamethasone (Dex) がマウス唾液腺機能に及ぼす影響を評価することにより、Dex による口腔乾燥発症のメカニズムを明らかにすることを目的としている。実験にはマウスを用い、Dex 短期投与群と長期投与群、およびそれらのコントロール群を用意した。唾液腺機能の評価には、摘出顎下腺からの唾液分泌量の測定、免疫組織化学法と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングを行った。

Dex 短期投与はムスカリン性刺激薬 Carbachol (CCh) による唾液分泌に影響を与えなかったが、Dex 長期投与により唾液分泌量は有意に減少した。免疫組織化学において、NKCC1, TMEM16A および AQP5 の発現は、コントロールと Dex 長期投与群において同等であった。単離腺房において CCh 刺激による細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇は細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  含有状態で、Dex 長期投与では有意に減少していた。一方、細胞外から  $\text{Ca}^{2+}$  を除去した状態では、コントロールと Dex 長期投与群で同等であった。さらにストア作動性  $\text{Ca}^{2+}$  流入に対する Dex の影響を明らかにするため、Thapsigargin 処理によるストア枯渇後の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇および唾液分泌量を測定したところ、いずれも Dex 長期投与により有意に減少していた。これらの結果は、Dex 長期投与により唾液腺腺房細胞へのストア作動性  $\text{Ca}^{2+}$  流入が減少することにより、唾液分泌の低下が引き起こされることを示唆している。本研究は薬剤性口腔乾燥のメカニズムの一端を明らかにしており、歯科臨床への今後の貢献が期待される。公開審査において、申請者が十分な実験計画・遂行とデータ解析を行っていることが確認され、本研究の課題と将来展望に関して申請者からおおむね適切な回答を得た。以上のことから、審査委員会では本研究が学位論文として価値あるものと判断した。