

Title	The therapeutic effects of rebamipide, an anti-ulcerative drug, on benzodiazepine-induced salivary dysfunction
Author(s)	大金, 誠
Journal	, (): -
URL	http://hdl.handle.net/10130/3428
Right	

氏名	大金 誠
学位	博士 (歯学)
学位記番号	第2057号 (乙 第769号)
学位授与年月日	平成26年 3月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
論文審査委員	主査 川口 充 教授 副査 田崎 雅和 教授 副査 東 俊文 教授 副査 一戸 達也 教授
学位論文名	The therapeutic effects of rebamipide, an anti-ulcerative drug, on benzodiazepine-induced salivary dysfunction

学位論文内容の要旨

1. 研究目的

口腔乾燥を起こす原因は、シェーグレン病、放射線障害のような重症度の高いものから、中等度、軽度であるが治療上問題をきたす薬物の副作用まで様々である。一方、唾液分泌の機能回復のために適用される薬物は、ムスカリン受容体に作用し、顕著な唾液分泌効果を現わすピロカルピン・セビメリンに限定されているため、選択肢が少ない。しかも、適応症はシェーグレン病、放射線障害に限られる。我々はこれまで、薬物性口腔乾燥の発症機構と機能回復を研究目標に掲げ、ベンゾジアゼピン系薬物の作用の特徴についてジアゼパムを中心に調べてきた。この研究では、抗潰瘍薬レバミピドの緩徐な唾液分泌促進作用に着目し、ジアゼパムの唾液分泌抑制作用に対する回復効果と作用機序について調べた。

2. 研究方法

ウイスターST ラットを用い、顎下腺唾液は舌下小丘にある顎下腺管開口部に、耳下腺唾液は頬部の耳下腺管にカニューレを挿入し、ピロカルピン (1mg/kg, i.p.) 刺激による分泌唾液を1時間採取した。ジアゼパム (0.2mg/kg, i.p.) /レバミピド (10, 20, 30, 100mg/kg, p.o.) 併用投与群、ジアゼパム (0.2mg/kg, i.p.) 単独投与群、vehicle 投与の対照群に対して1日2回、7日間行った。また、ラット耳下腺腺房細胞浮遊細胞における $[Ca^{2+}]_i$ の変動について蛍光指示薬の fluo4 を用いて解析した。

3. 研究成績および考察

ジアゼパム単独投与群は対照群に比べ耳下腺および顎下腺唾液分泌量がそれぞれ、30%および50%に減

少しした。この抑制作用に対してレバミピド (10, 20, 30 および 100mg/kg, p.o.) は用量依存性の回復効果を認め、それぞれに対し最大 73%、89%の回復率を示した。また、カルバコール刺激による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇作用をジアゼパムは有意に抑制した。これは唾液分泌抑制作用の原因であると考えられた。一方、レバミピドは $[Ca^{2+}]_i$ の上昇に影響を及ぼさなかった。しかし、ジアゼパムが持つ $[Ca^{2+}]_i$ の増加を抑制する作用に対しては、レバミピドは拮抗作用を示した。

4. 結論

以上の結果から、レバミピドはジアゼパムによるピロカルピン刺激唾液分泌抑制作用に対して用量依存性に拮抗し、 $[Ca^{2+}]_i$ の変化に関連して唾液分泌機能を回復することが明らかとなった。レバミピドは作用が穏やかで長期間の投与が可能であるために、薬物性口腔乾燥に有効な薬物であると考えられる。

学力確認の結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第769号	氏名	松浦 玄嗣
学力確認担当者	主 査	川口 充	教授
	副 査	田崎 雅和	教授
		東 俊文	教授
		一戸 達也	教授
学力確認施行日	平成26年 3月10日		
試験科目	薬理学		
試験方法	口頭試問		
試験問題	主題ならびに関連問題		
<p><u>結果の要旨</u></p> <p>本審査委員会は主題ならびに関連問題について最終試験を行った結果、十分な学識を有することを認め、合格と判定した。</p> <p>なお、英・独2か国語につき試験を行った結果、合格と認定した。</p>			

学位論文審査の要旨

本研究は、抗潰瘍薬レバミピドの緩徐な唾液分泌促進作用に着目し、ジアゼパムの唾液分泌抑制作用に対する回復効果と作用機序について、ラットを用いて調べたところ、ピロカルピン刺激による耳下腺および顎下腺の唾液分泌をジアゼパムは抑制したが、レバミピドは用量依存性に回復させた。また、レバミピドはジアゼパムの $[Ca^{2+}]_I$ 抑制作用に対して拮抗作用を示した。以上の結果から、レバミピドは、 $[Ca^{2+}]_i$ の量的活性に関連して唾液分泌機能を回復させることを明らかにした。

本審査委員会では、上記発表に対して 1) カルシウム増加の機構、2) レバミピドの用量依存性効果が100mgで減少する理由、3) 麻酔薬の選択などについて質問がなされた。

これらの質問に対して、1) カルシウム小胞体からの細胞内放出と非興奮性膜のL型カルシウムチャネルを経由した Ca^{2+} 流入が考えられるが、現段階では不明であること、2) 最大量を超えると反応は変わらなくなるか、アセチルコリン過量投与時の脱分極抑制のように反応系の抑制がおこること、3) 動物管理上適切な麻酔薬を使用することが回答された。その他の質問に対しても適切な回答が得られた。また外国語の試験に対して合格と判定した。

以上の結果より、本研究で得られた知見は今後の歯学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。