

論 文 内 容 要 旨

Alteration of the redox state with reactive oxygen species for
5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters

神奈川歯科大学学生体管理医学講座

中島 厚

(指 導： 李 昌一教授)

論文内容要旨

口内炎は、癌化学療法にともない併発し、化学療法施行中は、患者自身が積極的に口腔ケアを行うことが困難となることが多い。さらに、発症した口内炎に対しては氷片や線維素溶解酵素を用いたクライオセラピーや塩酸リドカイン外用液やステロイド軟膏を用いた疼痛緩和などの対症療法が行われている。とくに、癌化学療法により誘導される口内炎発症の原因には活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が関与することが報告されている (C. Scully *et al*, Oral Diseases, 2006) が ROS の存在を直接報告したものはない。近年、ROS の存在、とくに炎症の初期における ROS の 1 つであるスーパーオキシドの存在仮説のもと、この ROS の生成阻害剤であるアロプリノールや消去剤である スーパーオキシドジスムターゼ様物質 M 40403 などが臨床で使用されるようになってきたが、その効果は芳しくない。本研究論文の目的は、口内炎における ROS の関わりと、それに伴うレドックスバランスの変化を *in vivo* 電子スピン共鳴 (electron spin resonance: ESR) 法を用いて直接証明することで、口内炎治療に対する ROS 消去からのアプローチ方法を明確にすることである。実験動物としてはシリアンハムスター (♂, 4 週令, 日本 SLC) を用いた。実験開始 0, 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 14, 16 日目にネンブタール麻酔 (50 mg/kg) 下により体重測定を行った。口内炎面積は、実験開始 3, 4, 7, 9, 11, 14, 16 日目にネンブタール麻酔 (50 mg/kg) 下でチークポーチを口腔外へ牽引し、デジタルカメラで口内炎を撮影後 Image J (NIH, Washington DC, MD, USA) により算出した。我々は、始めにハムスターのチークポーチに対し、5-FU+酢酸処置で口内炎を誘導した。生じた口内炎を摘出し、マロンジアルデヒドを測定することで、口内炎における脂質過酸化レベルの増加を見出した。さらに、この口内炎モデルを用い L-band *in vivo* ESR 測定を行った結果、口内炎の局所においてレドックスバランスを検出するための試薬である carbamoyl-PROXYL の減衰速度が減弱した。以上の結果より、口内炎の初期ステージにおいて過剰に活性酸素種が産生され、それに伴い口腔を含む局所でのグルタチオンなどの抗酸化物質が多く消費され、レドックスバランスが破綻した可能性が示唆された。本論文における知見は口内炎の病因に関わる活性酸素の存在を裏付けるものであり、今後の新規口内炎治療薬の開発に役立つ

かもしれない。