

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 河崎 啓介

〔題名〕

マウスの酢酸および 5-フルオロウラシルによる口腔内粘膜炎に対する熟成ニンニク抽出液の治癒効果

〔要旨〕

本研究は、酢酸（以下 AA）および 5-フルオロウラシル（以下 5-FU）によって誘発される口腔粘膜炎に対する熟成ニンニク抽出液（Aged Garlic Extract, 以下 AGE）の治癒効果を明らかにし、AGE が 5-FU の抗腫瘍活性に悪影響を及ぼすかどうかを確認することを目的としている。

10 週齢の雌 C3H/HeJcl マウスをコントロール群、AA 群、AA+5-FU 群、および AA+5-FU+AGE 群の 4 群に分けて検討した。粘膜炎は、マウスに 9 日間にわたって 5-FU (18 mg/kg) の腹腔内注射および AA を舌背に塗布することによって誘発させた。AA+5-FU+AGE 群では、10 日間 AGE (2.0 g/kg/日) を投与し、他 3 群では生理食塩水 (0.2 ml/日) を投与した。

マウスの体重は、AA+5-FU 群と比較して AA+5-FU+AGE 群で有意に増加した。

AA+5-FU 群では、舌のトルイジンブルー陽性範囲（潰瘍/創傷部位の範囲）が最大であり、唾液腺のサイズと重量は他の群と比較して減少した。

一方、AA+5-FU+AGE 群では、潰瘍範囲が劇的に減少し、唾液腺のサイズと重量は AA+5-FU 群と比較して増加した。したがって、AGE 投与によって AA+5-FU+AGE 群で舌の潰瘍および唾液腺への損傷を改善できる可能性が示唆された。さらに、腫瘍体積は AA+5-FU+AGE 群で AA+5-FU 群および AA 群よりも有意な縮小を認めた。

全トランスクリプトーム解析および Ingenuity Pathways Analysis (IPA) による分析結果では Akt キナーゼ、セリンプロテアーゼ、カリクレインの活性化、および角化に関連するタンパク質の集積が観察され、AGE は舌の損傷部位において、正常細胞の分化と角化を促進することで口腔粘膜炎を治癒させる可能性が示唆された。また、腫瘍サンプルにおいては、AGE が B 細胞の活性化を通じて、5-FU の抗腫瘍効果を高める可能性があることが示された。

結論として、AGE は、5-FU の抗腫瘍活性に悪影響を及ぼすことなく、AA および 5-FU によって誘発される口腔粘膜炎を軽減できる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 3 月 2 日

報告番号	甲 第 1762 号	氏 名	河崎 啓介
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	三崎 寛 章	
	副査教授	中村 敬 泰	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) マウスの酢酸および5-フルオロウラシルによる口腔内粘膜炎に対する熟成ニンニク抽出液の治癒効果			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) The Healing Effect of Aged Garlic Extract on Acetic Acid and 5-Fluorouracil-Induced Oral Mucositis in Mice (マウスの酢酸および5-フルオロウラシルによる口腔内粘膜炎に対する熟成ニンニク抽出液の治癒効果) 掲載雑誌名 Journal of Clinical Medicine and Research 第 17 巻 第 10 号 P.582 ~ 594 (2025 年 10 月 掲載) 著者 (全員を記載) Keisuke Kawasaki, Koji Harada, Tarannum Ferdous, Keishiro Isayama, Kenji Watanabe, Yoichi Mizukami, Katsuaki Mishima			
(論文審査の要旨) 目的 酢酸 (acetic acid : AA) および 5-フルオロウラシル (5-FU) によって誘発された口腔粘膜炎に対する熟成ニンニク抽出液 (aged garlic extract : AGE) の効果、ならびに AGE が 5-FU の抗腫瘍活性に影響を及ぼすかについて担癌マウスを用いて検討する。 方法 マウスは4群 (コントロール群、AA 群、AA+5-FU 群、AA+5-FU+AGE 群) に分けた。コントロール群以外の群において、マウス扁平上皮癌細胞 (SCCVII) を用いて腫瘍を形成した。担癌 マウスに対し、5-FU (18 mg/kg) を 9 日間腹腔内投与し、50%酢酸を舌背部に 1 日間局所塗布することで口腔粘膜炎を誘発した。AA+5-FU+AGE 群では、AGE (2.0 g/kg/日) を 10 日間投与して粘膜炎を治療し、その他の群には生理食塩水 (0.2 mL/日) を投与した。AGE の創傷治癒効果および抗腫瘍効果を評価した。舌および腫瘍サンプルを用いたトランスクリプトーム解析および Ingenuity Pathway Analysis (IPA) により、AGE の創傷治癒作用および抗腫瘍作用の機序を検討した。 結果 AA+5-FU+AGE 群では、AA+5-FU 群と比較して体重が有意に増加し、さらに、腫瘍体積は他の群と比べて有意に減少した。AA+5-FU 群では、舌におけるトリジンブルー陽性領域 (創傷 面積) が最も大きく、唾液腺の大きさおよび重量はいずれも他群と比べて減少していた。一方、AA+5-FU+AGE 群では、AA+5-FU 群と比較して創傷面積が有意に縮小し、唾液腺の大きさおよび重量が増加した。これらの結果から、AGE 投与により、舌潰瘍および唾液腺障害を治癒させることが示唆された。トランスクリプトーム解析および IPA の結果から、AGE は正常細胞の分化および角化を促進することにより 5-FU 誘発性口腔粘膜炎を治癒し、さらにマウス腫瘍における B 細胞の活性化を介して 5-FU の抗腫瘍効果を増強する可能性が示された。 結論 AGE は、酢酸および 5-FU 誘発性の口腔粘膜炎を軽減しつつ、5-FU の抗腫瘍活性を増強する可能性がある。したがって、AGE は 5-FU を基盤とした治療を受けるがん患者における口腔粘膜炎の治療に有用であることが示唆された。 本研究は、AGE の口腔粘膜炎に対する治癒効果を示したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			