

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第	号	学位申請者	山下 剛史
審査委員	主査	於保孝彦		学位 博士 (医学・ <u>歯学</u> ・学術)
	副査	中村典史		副査 松口 徹也
	副査	け村利明		副査 佐藤友昭

欧文タイトル **Antibacterial activity of disodium succinoyl glycyrrhetinate, a derivative of glycyrrhetic acid against *Streptococcus mutans***

(和文タイトル) グリチルレチン酸誘導体であるサクシニルグリチルレチン酸二ナトリウムの *Streptococcus mutans* に対する抗菌効果について

*Streptococcus mutans* がう蝕細菌とされる理由は大きく2つあり、1つは本菌の産生するグルコシルトランスフェラーゼがデンタルプラークの形成に関与する粘着性の不溶性グルカンをスクロースを基質として産生すること、2つ目に本菌は種々の糖を代謝し、主に乳酸を産生することで歯の構成成分であるハイドロキシアパタイトを溶解することである。

本研究では、抗炎症作用を持つことが知られている甘草由来の成分であるグリチルリチン酸の誘導体：グリチルレチン酸 (GRA) とその誘導体であるサクシニルグリチルレチン酸二ナトリウム (GR-SU) に着目し、*S. mutans* に対する抗菌効果を検証した結果、以下の知見を得た。

1. *S. mutans* 臨床分離株 100 株に対する GRA とその誘導体の抗菌効果を MIC 法で検証した結果、GRA と GR-SU が *S. mutans* に対して強い抗菌作用を示した。特に GR-SU は GRA よりも抗菌力が高く、水に対する溶解性が高いという点から、以後の検証は GR-SU を用いた。
2. *S. mutans* を培養した TSB 培地に GR-SU を添加し、細菌の増殖を吸光度計でモニタリングした結果、sub-MIC 濃度から増殖阻害を認めた。
3. 生存率の検証ならびに ATP 定量法により、GR-SU は *S. mutans* に対して静菌作用を有することが示された。
4. GR-SU は sub-MIC 濃度からバイオフィーム形成を阻害することが明らかになった。
5. GR-SU 添加後の pH の変化を検証した結果、GR-SU は *S. mutans* のグルコース代謝による酸産生を抑制することが明らかになった。
6. GR-SU による *S. mutans* のグルコース代謝時における酸産生遺伝子 (*ldh, eno, pykA*) ならびに酸耐性遺伝子 (*aguD, atpD*) 発現への影響を検証した結果、いずれの遺伝子群も発現は抑制されることが明らかになった。

GRA と GR-SU は *S. mutans* に対し抗菌効果を持ち、特に GR-SU は強い抗菌作用を示した。GR-SU の抗菌作用は静菌的であり、sub-MIC 濃度から増殖を抑制した。また、GR-SU は、*S. mutans* の重要なう蝕病原性であるバイオフィーム形成能を抑制する効果をもつこと、さらに酸産生ならびに酸耐性遺伝子発現を抑制することによるグルコース代謝低下を生じることが示された。本研究から、GR-SU はう蝕細菌に対し抗菌作用を持つことが明らかになり、将来的な臨床応用の可能性が示唆された。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。