

論 文 内 容 要 旨

Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat

(和文題名 社会的孤立ストレスのラット唾液中
BDNFへの影響)

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

口腔科学講座 中 川 裕 介

(指 導： 猿 田 樹 理 准教授)

論文内容要旨

唾液中には様々な成分が存在し、脳由来神経栄養因子(BDNF)も含まれている。BDNFは神経栄養因子の一つであり、海馬に豊富に含まれるほか、唾液腺を含む末梢組織にも広く存在し、脳においては記憶や感情に関与することが知られている。また、脳および血中のBDNFはストレスにより変動することが多数報告されている。著者らは既に、ストレスによって唾液腺BDNFの発現が変動することや、ストレス時における血中BDNF濃度が唾液腺によって調節されていることを明らかにした。さらに、唾液腺BDNFが脳機能に影響することや、唾液成分変化と認知機能障害の病態が関連することを報告した。

ストレスはうつ病や統合失調症など精神疾患のリスク因子である。そのストレスの一つとして、社会的隔離によって誘発される社会的孤立ストレスがある。これは、神経変性による脳機能および行動変化を誘発する軽度慢性ストレスと定義され、認知症や統合失調症などの神経変性疾患の発症要因であると言われている。しかしながら、社会的孤立ストレスと唾液成分との関連については、ほとんどわかっていない。そこで著者らは、社会的孤立ストレスが唾液中BDNF濃度に影響を与えるか否かを、社会的孤立ストレスを与えたラットとストレスを与えなかったラットを比較することで検討を行った。

7匹のSD雄性ラット(3週齢)を8週間ゲージで単独飼育し、社会的孤立ストレスを与えた。11週齢において、血液・唾液・海馬・前頭前野・扁桃体をサンプリングした。対照として、1ゲージ3匹と4匹で同期間飼育したSD雄性ラットを用いた。そして、ストレスホルモンである血中コルチコステロン濃度をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)により定量した。社会的孤立ストレスによる行動生理学的変化は、オープンフィールドテストおよび高架式十字迷路を用いて解析した。さらにBDNFの脳内(海馬・前頭前野・扁桃体)・血中・唾液中濃度をELISAで、海馬・前頭前野・扁桃体におけるBDNFとその受容体TrkBレセプターの遺伝子発現をreverse transcriptase-polymerase chain reactionで定量した。ストレス群(6匹または5匹)と対照群(6匹または5匹)の比較には、Mann-Whitney *U*検定を用いた。

ストレス群は対照群と比較して、血中コルチコステロン濃度が有意に高かった。行動生理学的解析では、ストレス群は対照群よりもオープンフィールドテストにおける総移動距離が有意に短く、高架式十字迷路におけるオープンアームへの侵入回数と時間が有意に少なかった。ストレス群は対照群よりも、海馬・前頭前野におけるBDNFのタンパク量、海馬・前頭前野・扁桃体におけるBDNFおよびTrkBの遺伝子発現が有意に少なかった。さらに、ストレス群は対照群よりも、血中・唾液中BDNF濃度が有意に低かった。

これらの結果から、社会的孤立ストレスが脳内と唾液中のBDNF濃度も低下させることが明らかになった。また、本研究結果をヒトで確認し、唾液中BDNF濃度をストレス関連障害のスクリーニングや診断に応用できる可能性が示唆された。