

## 最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

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 に  
対する最終試験は、主査 山本龍生 教授、副査 合田征司 教授、  
副査 星 憲 幸 准教授 により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問  
をもって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 山 本 龍 生 教 授

副 査 合 田 征 司 教 授

副 査 星 憲 幸 准 教 授

論 文 審 査 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)

主 査 山 本 龍 生 教授

副 査 合 田 征 司 教授

副 査 星 憲 幸 准教授

## 論文審査要旨

学位申請論文である「Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat」は、ラットに社会的孤立ストレスを与えると、唾液中の脳由来神経栄養因子 (BDNF) 濃度が低下することを示した論文である。

BDNF は海馬をはじめ、唾液腺を含む末梢組織にも広く存在し、脳では記憶や感情に関わる。申請者らは既に、ストレス時における唾液腺による血中 BDNF の調節、唾液腺 BDNF の脳機能への影響、唾液成分の変化と認知機能障害の病態との関連を報告した。

一方、ストレスの一つに社会的隔離で誘発される社会的孤立ストレスがある。このストレス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発症要因とされている。しかし、社会的孤立ストレスと唾液成分との関連は不明である。本論文では、国内外で初めて、社会的孤立ストレスと唾液中 BDNF 濃度の関係を検討しており、新規性があると評価した。

研究方法の概略は、以下のとおりである。7 匹の SD 雄性ラット (3 週齢) を 8 週間ケージで単独飼育し、社会的孤立ストレスを与えた後、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 ケージに 3~4 匹で同期飼育した 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) で定量した。行動生理学的変化はオープンフィールドテストと高架式十字迷路を用いて解析した。BDNF の脳内・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。2 群の比較は Mann-Whitney U 検定で検討した。これらは既存の方法に基づき妥当である。また、研究計画は本学動物実験倫理委員会の承認を得て行われている。

結果として、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および時間が有意に少なかった。また、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。以上の結果は適切な方法で導き出された明快なものである。

本論文によって、社会的孤立ストレスが脳内 BDNF と同様に唾液中 BDNF 濃度も低下させることが新たに明らかになり、これは高く評価できる。また、本論文から得られた知見はヒトを対象とした研究への発展が期待され、唾液中 BDNF 濃度がストレス関連障害のスクリーニングと診断の有用な非侵襲的ツールとなる可能性を示している。

本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られることを確認した。さらに、社会的孤立ストレスと唾液中 BDNF 濃度の関

連という新しい知見は、今後の医療・介護・福祉分野への貢献が期待でき、精神科領域あるいは唾液検査に関する研究の発展にもつながるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者の博士論文が博士（歯学）の学位に十分に値するものと認めた。