

論 文 内 容 要 旨

Hypertriglyceridemia-induced brain-derived  
neurotrophic factor in rat submandibular glands

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

口腔科学講座 菊池 赳夫

(指 導： 槻木 恵一 教授)

## 論文内容要旨

目的：急性または慢性の固定化ストレス負荷が唾液腺や血液中の BDNF を増加させることが判っている。唾液腺での BDNF の増加は、海馬での BDNF のわずかな増加と相関があり、高ストレス下では、海馬の BDNF は減少するが、唾液腺で産生された BDNF により減少を補っている可能性がある。BDNF の作用は、中枢神経系の神経細胞で広く調べられており、特に脂質代謝との関係が注目されている。そこで本研究では、脂質異常症による環境変化が唾液腺の BDNF 発現にどのような影響を与えるかを調査した。

方法：ラットをランダムに通常食群 (n = 12) と高脂肪食群 (n = 12) に分け、10 週間自由に摂食させ、高トリグリセリド血症を誘発させた。各グループからの 6 匹のラットを組織学的分析 (HE 染色、オイルレッド O、および免疫組織染色)、残りの 6 匹のラットの組織は、ELISA とリアルタイム PCR による解析に使用した。また、ラットからピロカルピン刺激による唾液と血液サンプルの取得を行った。血漿からはトリグリセリド (TG)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)、総コレステロール (TC) および血糖値を測定した。肝臓と顎下腺の切片に HE 染色、オイルレッド O 染色を行い細胞内脂質の有無、免疫組織染色にて BDNF 発現の有無を確認した。また、顎下腺、肝臓、副腎、膵臓、腎臓、鼠径部脂肪および唾液サンプル中の BDNF の濃度を ELISA により測定した。さらに、顎下腺の BDNF mRNA をリアルタイム PCR にて測定した。統計解析は Welch's-t test を用いて行った。なお、本研究は神奈川歯科大学の動物実験倫理委員会 (承認番号 2019-006) によって承認され、神奈川歯科大学の動物実験ガイドラインおよび動物研究を報告するための ARRIVE ガイドラインに従って実行された。

結果：高 TG 血症群は、対照群と比較して、血漿中の TG、HDL-C、LDL-C、および TC が有意に高く ( $P < 0.01$ )、組織学的に脂肪肝が誘導されていた。しかし、顎下腺の組織には特徴的な変化はみられなかった。顎下腺における BDNF mRNA 発現は、高 TG 血症群の方が対照群よりも有意に高かった ( $P < 0.0001$ )。顎下腺の BDNF 濃度は、高 TG 血症群で、対照群と比較して有意に増加した ( $P < 0.0001$ )。唾液 BDNF は、高 TG 血症群で、対照群と比較して有意に上昇していた ( $P < 0.001$ )。顎下腺における BDNF 免疫染色では、高 TG 血症群のさまざまな管状細胞で強い BDNF 発現が観察されたが、腺房細胞や筋上皮細胞、対照群では観察されなかった。

考察：高 TG 血症群では唾液腺および唾液中の BDNF が増加していた。しかし、高脂肪食の摂取が唾液腺と唾液中の BDNF を増加させる理由を特定するには、さらなる研究が必要であると思われた。また、ラットは食物摂取量が対照群と比較して高 TG 血症群で少ないことから、唾液 BDNF が舌下などから脳に移行し、中枢神経系の摂食抑制メカニズムに関与している可能性も考えられたが詳細なメカニズムは不明であり、今後の検討が必要である。

結語：高 TG 血症がラット顎下腺で BDNF を誘発することが示唆された。