

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学 歯学研究科 研究生 井上 知則 に
対する最終試験は、主査 猿田 樹理 教授、副査 松尾 雅斗 教授、
副査 高橋 俊介 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。

また、外国語の試験は、主査 猿田 樹理 教授によって、英語の文献読解力に
ついて 口頭試問 により行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 猿田 樹理

副 査 松尾 雅斗

副 査 高橋 俊介

論文審査要旨

顎下神経節におけるオレキシンの免疫組織化学的研究

神奈川歯科大学 歯学研究科

研究生 井上 知則

(指導 : 代行 槻木 恵一 教授)

主査 猿田 樹理 教授

副査 松尾 雅斗 教授

副査 高橋 俊介 教授

論文審査要旨

学位申請論文である「顎下神経節におけるオレキシンの免疫組織化学的研究」は、成体ラット顎下神経節におけるオレキシンの存在を確認するために、orexin A (OXA) および orexin B (OXB)、それと両者に親和性を持つ受容体である orexin-2 receptor (OX2R) の分布について免疫組織化学的手法を用いて検討し、さらに顎下神経節に連絡する神経線維の種類を同定するために形態学的に調査した論文である。

近年、神経ペプチドである vasoactive intestinal polypeptide (VIP)、neuropeptide Y (NPY) や生理活性アミンである 5-hydroxytryptamine (5-HT) が顎下神経節ニューロンで同定され、唾液の分泌に関与することが示唆された。また、神経ペプチドのひとつであるオレキシンは摂食行動の制御系と睡眠・覚醒の制御系などと関連することが報告されているが、顎下神経節や顎下腺におけるオレキシンの存在は報告されていない。そこで本研究は、成体ラット顎下神経節におけるオレキシンの存在を確認するために、OXA、OXB、およびオレキシンの受容体である OX2R の分布について検討し、さらに顎下神経節に連絡する神経線維の種類を同定する目的で行われており、顎下神経節におけるオレキシンとの関連性はこれまで明らかにされておらず本論文において実証しようとする研究目的は明確で高く評価できる。

実験には Wister 系ラット 3 匹(雄性 10~15 週齢)を用い、全身麻酔下にて顎下神経節を主導管やその周囲組織と共に摘出した。摘出した組織を通法に従い固定後、それぞれ標本作製し、形態学的観察を行った。まず顎下神経節周囲組織をトルイジンブルーにて染色した後、光学顕微鏡にて観察を行った。次に顎下神経節中の神経細胞を透過型電子顕微鏡によって観察を行った。さらに顎下神経節における神経ペプチドである VIP、NPY、OXA、OXB、また OXA および OXB の受容体である OX2R、さらに生理活性ペプチドである 5-HT の局在を検討するために共焦点レーザー顕微鏡にて観察を行った。設定した研究課題に対する研究方法の組み立ては論理的であり、適切な解析方法により実験が行われている。

なお、本研究は神奈川歯科大学動物倫理委員会の承認を受け、定められた動物実験指針を遵守して行われており、倫理的に問題ないと判断される。

結果として、成体ラット顎下神経節の細胞には VIP、NPY、5-HT、OXA、OXB および OX2R の免疫陽性反応が認められた。さらに、外部と連絡する大きな神経束には OXA、OXB および OX2R のみに免疫陽性反応が認められた。また透過型電子顕微鏡により、顎下神経節に接する有髄線維にはペプチド作動性シナプスであると考えられた。以上の結果は、妥当なものであり、明確な結果がまとめられている。

本論文では、顎下神経節に投射する太い神経束は有髄線維であることから副交感神経の節前線維であり、神経節に付着するシナプスはペプチド作動性であると考えられた。それらの神経束は OXA および OXB に対して免疫陽性であったことから、顎下神経節にはオレキシン作動性ニューロンが終止していることが明確になったという、新しい知

見を提供した点は高く評価できる。今後、顎下神経節におけるオレキシンの機能やその他の神経ペプチドとの関連性をさらに詳細に検討することで、顎下腺における唾液分泌調整機構の解明につながることを期待される。

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。特に、①唾液腺における解剖学、組織学および神経生理学的知識、②透過型電子顕微鏡の標本作成方法および免疫組織化学的染色の手技、③一次・二次抗体の特異性およびポジティブコントロール・ネガティブコントロールの確認、④統計学的な解析の必要性、⑤本研究結果が示す新知見、考察、限界および今後の研究展開の可能性について、重点的に確認をした。

その結果、十分かつ適切な回答が得られた。本研究結果が示す顎下神経節におけるオレキシンの分布、神経生理活性物質との共存および上位の副交感神経性の核と顎下神経節との連絡にオレキシンが関与するという新しい知見は、今後の歯科医学の伸展への貢献が期待でき、唾液腺における唾液分泌調整機構の解明に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。