

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 環境病理学講座 杉 山 弘 起
に

対する最終試験は、主査 山本 利春 准教授、副査 吉野 文彦 准教授、
副査 向井 義晴 准教授により、学位申請論文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 准教授 山本 利春

副 査 准教授 吉野 文彦

副 査 准教授 向井 義晴

論 文 審 査 要 旨

副腎髄質における P2X₄ 受容体を介した BDNF の
発現と TrkB の役割

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

環境病理学講座 杉 山 弘 起

(指 導： 槻 木 恵 一 教授)

主査准教授 山本 利春

副査准教授 吉野 文彦

副査准教授 向井 義晴

論文審査要旨

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) は中枢神経系のみならず、唾液腺においても発現・産生されており、神経栄養因子としてのみならず、多様な細胞の成長・分化に関わり、ストレス応答因子として、今日、重要な生理活性ペプチドである。一方、副腎髄質はストレス応答器官として長い研究の歴史があり、唾液腺由来 BDNF の標的器官である可能性が指摘されている。

本論文はストレス負荷後、並びに BDNF 受容体アゴニスト投与後の副腎髄質における BDNF とその受容体の変動を調べたものである。また、副腎髄質細胞由来の培養細胞株、PC12 細胞を使って、ATP 受容体の BDNF 発現・産生に及ぼす影響を調べたものである。

ストレス負荷によって副腎髄質における BDNF 並びにその受容体である TrkB (tyrosine receptor kinase B) の発現・産生が増加することが示されている。ストレスと BDNF 受容体アゴニスト投与を併用した実験群において血中カテコールアミン濃度の顕著な増加が見られ、この増加はストレス負荷のみの実験群よりも有意な増加であった。これら一連の結果は、副腎髄質におけるカテコラミン放出が BDNF とその受容体である TrkB を介して行われることを示唆する。また、プロプラノールによって交感神経系をブロックした場合でもストレス負荷による BDNF の発現・産生の増加が認められる。従ってこの BDNF-TrkB システムによるカテコラミン放出は交感神経系非依存性であり、従来の sympathetic-adrenal-medullary (SAM) axis に加え、新たな BDNF-TrkB システムの存在が示されている。一方、PC12 細胞を使った実験から BDNF mRNA の増加が ATP 受容体の P2X₄ を介していることが示されている。

以上の結果は、ストレス応答の一つとしての副腎髄質からのカテコラミン放出は SAM axis のみならず、BDNF-TrkB システムによる放出メカニズムの存在が明らかになった。副腎髄質の自所性 BDNF は ATP 受容体の P2X₄ を介することが示唆されるが、と同時に唾液腺をはじめとする他所性 BDNF による相乗効果が考えられる。

本研究は口腔歯科医科学に新知見を与えるものであり、なおかつ口腔歯科医科学の発展に寄与するものと判断し、本審査委員会は申請者が博士 (歯学) の学位に十分値するものと認めた。