

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第732号	氏 名	鎌 手 美 栄
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	加 来 信 広 肇	
	副査氏名	寺 尾 岳 	
	副査氏名	木 村 成 志 	
論文題目			
Dietary texture-driven masticatory activity and its impact on stress tolerance (咀嚼活動の変化がストレス耐性に及ぼす影響)			
論文掲載雑誌名 Journal of Oral Biosciences			
論文要旨			
【緒言】咀嚼活動はストレス耐性と相関することが示唆されているが、一連の神経伝達物質動態を含む詳細なメカニズムは未だ明らかになっていない。本研究は咀嚼活動を違えたマウスを用い慢性的なストレスを負荷するうつ病モデルマウスを作製し、行動生理学的実験をもとにしてうつ病罹患時の咀嚼の生理学的意義を解明し、うつ病に対する歯科口腔外科の治療戦略へ展開することを目的とした。【研究対象及び方法】6週齢の野生型マウス（C57BL/6J）を固形食群と粉末食群に分け、咀嚼活動を違えた飼料を4週間摂取させた。両群のマウスに対して慢性的なストレス（Repeated Social Defeat Stress: R-SDS）を負荷することでうつ病モデルマウスを作製し、血中ストレスホルモン（コルチコステロン）を測定することで、ストレス負荷の度合いを評価した。また、行動生理学的実験として、社会性行動試験（Social Interaction Test: SIT）を行いマウスの行動をビデオ解析システム（SMART）にて解析した。マウスの脳内ストレス関連部位（前頭前野、扁桃核、青斑核、腹側海馬）を採取し、神経伝達物質8種類（グルタミン酸、GABA、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、アセチルコリン、コリン、アデノシン）の測定を行った。【結果】4週間異なる飼料を与えた結果、固形食群のマウスと比較し粉末食群マウスにおいてコルチコステロン濃度の有意に上昇した。R-SDS後やSIT後では2群間でコルチコステロン濃度に有意差はなかった。SITでは社会的敗北を受けたマウス（Defeat 群マウス）において、粉末食群マウスでは固形食群マウスと比較し回避ゾーン滞在時間が有意に増加した。神経伝達物質測定では、粉末食群においてR-SDSストレス下のPFC脳領域で神経伝達物質GABAとノルエピネフリン濃度が有意に上昇した。扁桃核では、粉末食群でグルタミン酸濃度が有意に上昇し、コリン濃度は有意に減少した。また、R-SDSストレス下での粉末食群でドーパミン含量は有意に低下した。LCでは粉末食群でグルタミン酸、アデノシン量が有意に減少した。R-SDSストレス後ではセロトニン含量は粉末食群で有意に減少したが、SIT実験後には神経伝達物質に変化はみられなかった。腹側海馬では、粉末食群でGABAは有意に増加し、R-SDSストレス後では神経伝達物質に変化はなく、SIT実験後ではGABA、セロトニン、アセチルコリン、コリンは有意に減少した。【考察・結語】咀嚼活動とストレス耐性との間には、行動と神経伝達物質の変化の両者において明確な相関があり、咀嚼活動の低下がストレス耐性の低下に寄与している可能性が示唆された。固形食群に比べ粉末食群はストレスを受けやすく、ストレス耐性が低下していることが明らかになった。 本研究は、咀嚼活動とストレス耐性との間には、行動と神経伝達物質の変化において相関があることを示した初めての研究であり、ストレス耐性に対する咀嚼活動の重要性を明確に示した。 このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験 の結果の要旨 学力の確認

審査区分 (課・論)	第732号	氏名	鎌手美栄
審査委員会委員	主査氏名	加来信広 兼	
	副査氏名	寺尾 岳 兼	
	副査氏名	木村成志 兼	
学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。 1. 咀嚼回数や咀嚼強度などの言葉が出たが、そもそも咀嚼活動の定義は何か 2. 固形食と粉末食で咀嚼回数や咀嚼強度が異なる確認をしたか 3. 固形食や粉末食を28日間与えた後は何を与えたのか 4. 固形食や粉末食を与える直前のベースラインを測定して、そこからの%変化率を算出すべきではなかったか 5. 固形食や粉末食の影響は、咀嚼だけではなく消化や吸収にもあったのではないか。脳腸相関をどう考えるか 6. 高齢者は歯が抜けたらすぐに入れ歯やインプラントを入れて固いものを食べられるようにすべきか 7. 咀嚼だけではなく、おいしさも大事ではないか。寿司やふぐ刺しは柔らかいが、食べると幸せになる 8. 本研究を着想した経緯について 9. 予測していた結果と得られたの結果の違い 10. 行動実験の選択方法について 11. 飼料の選択と工夫について 12. 神経伝達物質の選択方法について 13. 神経伝達物質の相互作用について 14. 研究結果の今後の臨床応用について 15. 脳内の4か所を測定しているが、これはどのように選択されて、適切だと判断されたか 16. ストレステストの脳組織と採血の採取を1時間後に行っているが、短時間(瞬間的)で反応する神経伝達の評価に妥当なタイミングであったか 17. 同じ物質を計測していても、グラフの縦軸の最大値が異なるが、適切であったのか 18. 硬過ぎてもストレス耐性は低下するのではないか、飼料の食べやすさの影響はなかったか 19. 食事時間の影響はないのか 20. コルチコステロンは直接的にまたは間接的に神経伝達物質に作用しているのか 21. うつ病が咀嚼回数を減少させ、更にコルチコステロイドが増加するといったループが考えられるのか 22. 粉末食と他者からの攻撃の両方の影響を受けた場合にも有意な差がない検査値が多いのは何故か 23. 本研究の臨床的意義と今後の実験的または臨床的展開について述べよ これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 鎌手 美栄

論 文 題 目

Dietary texture-driven masticatory activity and its impact on stress tolerance

(咀嚼活動の変化がストレス耐性に及ぼす影響)

要 旨

ア. 緒 言 (目的): 現代社会ではストレスが蔓延し、多くの人がうつ病などの精神・神経疾患に罹患している。同時に、食生活の変化により軟らかい食品が消費されるようになり、咀嚼活動が低下している。これまでの研究から、咀嚼活動はストレス耐性と相関することが示唆されているが、一連の神経伝達物質動態を含む詳細なメカニズムは未だ明らかになっていない。そこで我々は、咀嚼活動を違えたマウスを用い慢性的なストレスを負荷するうつ病モデルマウスを作製し、行動生理学的実験をもとにしてうつ病罹患時の咀嚼の生理学的意義を解明し、うつ病に対する歯科口腔外科的治療戦略へ展開することを目的とした。

イ. 研究対象及び方法 (材料を含む): 6 週齢の野生型マウス (C57BL/6J) を固形食群と粉末食群に分け、咀嚼活動を違えた飼料を 4 週間摂取させた。両群のマウスに対して慢性的なストレス (Repeated Social Defeat Stress: R-SDS) を負荷することでうつ病モデルマウスを作製し、血中ストレスホルモン

(コルチコステロン)を測定することで、ストレス負荷の度合いを評価した。また、行動生理学的実験として、社会性行動試験 (Social Interaction Test : SIT) を行いマウスの行動をビデオ解析システム (SMART) にて解析した。さらに、マウスの脳内ストレス関連部位 (前頭前野、扁桃体、青斑核、腹側海馬) を採取し、神経伝達物質 8 種類 (グルタミン酸、GABA、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、アセチルコリン、コリン、アデノシン) の測定を行った。

ウ. 結果 : 4 週間異なる試料を与えた結果、固形食群のマウスと比較し粉末食群マウスにおいてコルチコステロン濃度の優位な上昇を認めた。一方、R-SDS 後や SIT 後では 2 群間でコルチコステロン濃度に有意差は認めなかった。また、SIT では社会的敗北を受けたマウス (Defeat 群マウス) において、粉末食群マウスでは固形食群マウスと比較し回避ゾーン滞在時間が有意に増加した。さらに、神経伝達物質測定では、粉末食群において R-SDS ストレス下の PFC 脳領域で神経伝達物質 GABA とノルエピネフリン濃度が有意に上昇した。扁桃体では、粉末食群でグルタミン酸濃度が有意に上昇し、コリン濃度は有意に減少した。また、R-SDS ストレス下での粉末食群でドーパミン含量は有意に低下した。LC では粉末食群でグルタミン酸、アデノシン量が有意に減少した。また、R-SDS ストレス後ではセロトニン含量は粉末食群で有意に減少したが、SIT 実験後には神経伝達物質に変化は見られなかった。腹側海馬では、粉末食群で GABA は有意に増加し、R-SDS ストレス後では神経伝達物質に変化はなく、SIT 実験後では GABA、セロトニン、アセチルコリン、コリンは有意に減少した。

エ. 咀嚼活動とストレス耐性との間には、行動と神経伝達物質の変化の両者において明確な相関が認められ、咀嚼活動の低下がストレス耐性の低下に寄与している可能性が示唆された。

オ. 固形食群に比べ粉末食群はストレスを受けやすく、ストレス耐性が低下していることが明らかになった。