

ふりがな氏名	なかい まさのり 中井 政徳
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	乙 第 1599 号
学位授与の日付	平成 27 年 6 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項に該当
学位論文題目	Changes in immunoglobulin A secretion induced by sympathetic and taste stimulation in the rat submandibular gland (ラット顎下腺に対する交感神経刺激および味覚刺激による SIgA 分泌量の変化)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第 49 巻 第 2 号 平成 27 年 10 月
論文調査委員	主査 西川 泰央 教授 副査 大浦 清 教授 副査 池尾 隆 教授

#### 論文内容要旨

唾液分泌は、歯根膜感覚や味覚をおもな反射刺激とする神経系によって支配されており、とくに交感神経はタンパク質の分泌を促進することがよく知られている。唾液中の免疫機構の主力となる SIgA は自律神経刺激によって、分泌量に変化することが報告されている。そこで、唾液中の抗菌因子の分泌促進法を検索する目的で、交感神経刺激時および味覚刺激（酸味，苦味）時における SIgA およびペルオキシダーゼの分泌能を比較検討した。

実験には体重 280～300g の雄性 Wistar 系ラットを用いた。ラットはペントバルビタール（50mg/kg；腹腔内投与）で麻酔後、顎下腺唾液採取のためのポリエチレンチューブを顎下腺の排泄管開口部に挿入した後、1) 交感神経刺激として、イソプレナリン（IPR；2, 4 および 8 mg/kg 体重，腹腔内投与）、2) 味覚刺激（口腔内に注射器を用いて注入）として、(1) 酸味刺激：クエン酸溶液（CIT；1, 3 および 5 mM）、および(2) 苦味刺激：塩酸キニーネ溶液（QUI；5, 30 および 50  $\mu$ M）を用いて、各刺激時の顎下腺唾液を採取し、分泌量の算定、ペルオキシダーゼ活性の測定、SIgA の定量（ELISA）および交感神経の興奮度を検索するためにアミラーゼ活性を測定した。さらに、各刺激前にアドレナリン  $\beta$  遮断薬のプロプラノロール（PPL；8mg/kg 体重，腹腔内投与）を投与して、その影響も検討した。唾液分泌量は IPR 投与時では、 $9 \pm 1 \sim 31 \pm 3 \mu\text{L}/\text{min}/100 \text{ mg gland}$  で最も小さく、CIT 投与時では、 $289 \pm 13 \sim 402 \pm 25 \mu\text{L}/\text{min}/100 \text{ mg gland}$ 、QUI 投与時では、 $132 \pm 21 \sim 311 \pm 28 \mu\text{L}/\text{min}/100 \text{ mg gland}$  で強い水分分泌効果が確認された。一方、PPL の投与によって、CIT と QUI では強い抑制効果がみられた。ペルオキシダーゼ活性は IPR 投与時では、 $2.2 \pm 0.7 \sim 4.3 \pm 0.9 \text{ U/L}$ 、CIT 投与時では、 $2 \pm 0.15 \sim 1.5 \pm 0.23 \text{ U/L}$ 、QUI 投与時では、 $0.9 \pm 0.02 \sim 1.1 \pm 0.07 \text{ U/L}$  であったが、PPL 投与によって、IPR では単独投与時の約 20%、QUI では 50% にまで減少したが、CIT では影響はなかった。SIgA 濃度は IPR 投与時では、 $114 \pm 11 \sim 153 \pm 15 \mu\text{g/mL}$ 、CIT 投与時では、 $123 \pm 13 \sim 165 \pm 23 \mu\text{g/mL}$ 、QUI 液投与時では、 $111 \pm 13 \sim$

149±21 μg/mLであった。そして、PPLによる強い抑制効果は、IPRおよびQUIでみられたが、CITではほとんど影響はなかった。アミラーゼ活性はIPR投与時では、20±11~142±15 U/L、CIT投与時では、78±12~115±25 U/L、QUI投与時では、98±14~123±26 U/Lであったが、PPLの投与によって、IPRおよびQUIで強い抑制効果がみられたがCITに対してはわずかであった。

以上の実験結果から、唾液中の非特異性抗菌因子のペルオキシダーゼは交感神経系の興奮による分泌が主であり、一方、特異性抗菌因子のSIgA分泌は交感神経系の興奮のみならず、他の刺激入力も有効で、味覚刺激とくに酸味刺激によって強く促されることが明らかとなり、口腔機能をより活発にすることによる唾液分泌の促進が、健康維持に重要であることが示唆された。

### 論文審査結果要旨

唾液中の免疫機構の主力となるSIgAは自律神経刺激によって、分泌量が変化することが報告されている。そこで著者は唾液中への抗菌因子の分泌促進法を検索する目的で、実験動物としてペントバルビタールで麻酔したラットを用いて、顎下腺に対する交感神経刺激時および味覚刺激（酸味、苦味）時に、SIgAおよびペルオキシダーゼの分泌能を比較検討して、以下の成果を得ている。

顎下腺唾液採取のためのポリエチレンチューブを顎下腺の排泄管開口部に挿入した後、1) 交感神経刺激として、イソプレナリン(IPR; 2, 4 および 8 mg/kg 体重, 腹腔内投与)、2) 味覚刺激（口腔内に注射器を用いて注入）として、(1)酸味刺激:クエン酸溶液(CIT; 1, 3 および 5 mM), および(2)苦味刺激: 塩酸キニーネ溶液(QUI; 5, 30 および 50 μM)を用いて、各刺激時の顎下腺唾液を採取し、分泌量の算定、ペルオキシダーゼ活性の測定、IgAの定量(ELISA)および交感神経の興奮度を検索するためにアミラーゼ活性を測定した。さらに、各刺激前にアドレナリンβ遮断薬のプロプラノロール(PPL; 8mg/kg 体重, 腹腔内投与)を投与して、その影響も検討した。唾液分泌量はIPR投与時では、9±1~31±3 μL/min/100 mg glandで最も小さく、CIT投与時では、その約15倍、QUI投与時では、約10倍となり、酸味および苦味刺激で強い水分分泌効果があり、PPL(β遮断薬)の投与によって、CITとQUIでは強い抑制効果があることを確認した。ペルオキシダーゼ活性はIPR投与時では、2.2±0.7~4.3±0.9 U/Lで、CIT投与時では、その約60%、QUI投与時では約40%であったが、PPL投与によって、IPRは約20%に、QUIでは50%にまで減少したが、CITでは影響されなかった。SIgA濃度はIPR投与時では、114±11~153±15 μg/mLで、CIT投与時では、その1.2倍、QUI投与時では、ほぼ同等であった。そして、PPLに投与によってIPRおよびQUIで強い抑制効果がみられ、CITではほとんど影響はなかった。アミラーゼ活性はIPR投与時では、120±11~142±15 U/Lであったが、CIT投与時およびQUI投与時では、その約80%であり、PPLの投与によって、IPRおよびQUIで強い抑制効果がみられたが、CITに対してはわずかであることを確認した。

以上の実験結果から、唾液中の非特異性抗菌因子のペルオキシダーゼは交感神経系の興奮による分泌が主であり、一方、特異性抗菌因子のSIgA分泌は交感神経系の興奮のみならず、他の刺激入力も有効で、味覚刺激とくに酸味刺激によって強く促されることが明らかとなり、口腔機能をより活発にすることによる唾液分泌の促進が、健康維持に重要であることを明らかにしている。

以上、味覚刺激とくに酸味および苦味刺激が、唾液中の抗菌因子のSIgAおよびペルオキシダーゼの分泌促進に効果があることを明らかにした点において、本論文は博士(歯学)の学位を授与するに値すると判定した。

なお、外国語1か国語(英語)について試問を行った結果、合格と認定した。