







## 学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	藤井 寿充		
学位論文名	運動ストレスが脳内の $\beta$ -エンドルフィンの発現に及ぼす影響 (The influence of exercise stress on $\beta$ -endorphin expression in the brain)		
論文審査委員	主査:	松本歯科大学 教授	北川 純一 
	副査:	松本歯科大学 教授	倉澤 郁文 
	副査:	松本歯科大学 准教授	山下 照仁 
	副査:		
	副査:		
	副査:		
最終試験	実施年月日	2020年 1月24日	
	試験方法	<input type="checkbox"/> 口答 <input checked="" type="checkbox"/> 筆答	
学位論文の要旨			
<p><b>【背景と目的】</b>          内因性オピオイドの<math>\beta</math>-エンドルフィンには抗ストレス作用がある。現在までに運動ストレスが血漿<math>\beta</math>-エンドルフィン濃度を上昇させ、高揚感を高める事が明らかとされている。したがって、運動ストレスにより脳内の<math>\beta</math>-エンドルフィンも増加する可能性も考えられる。しかし脳内の特定部位での<math>\beta</math>-エンドルフィンの発現に関する報告は少ない。一方で、内因性オピオイドは下行性痛覚抑制系に関与し、中脳水道周囲灰白質がその主要部位である事が報告されている。そこで、中脳水道周囲灰白質と視床下部弓状核に発現する<math>\beta</math>-エンドルフィンの量を調べ、運動ストレスとの関係を比較検討した。</p> <p><b>【方法】</b>          Wistar ラット (雄) を、速度 11m/min (高速運動群) と 6.6m/min (低速運動群) に設定したローターロッド装置に入れ、1回 30分を 1日 2回、7日間負荷した。走行させずに 1日 2回 30分間ずつ装置内に放置したラットをコントロール群とした。          7日目の条件負荷後、血液を心臓から採取し、血漿コルチコステロン濃度を測定した。血液を採取した後、組織を還流固定し、脳を摘出して切片を作製した。中脳水道周囲灰白質の 4 部位 (背内側、背外側、外側、腹外側) と視床下部弓状核部の切片を免疫染色し、<math>\beta</math>-エンドルフィンの発現状態を比較検討した。</p> <p><b>【結果】</b>          高速運動群と低速運動群の血漿コルチコステロン濃度は、コントロール群より有意に上昇した。高速運動群と低速運動群の間に有意差は認められなかった。          中脳水道周囲灰白質全体における条件別の<math>\beta</math>-エンドルフィン発現量は、高速運動群が他群に比較して有意に上昇した。低速運動群とコントロール群の間には有意差はなかった。          各群での部位別の比較では、高速運動群の腹外側の<math>\beta</math>-エンドルフィンの発現量は背内側と背外側より高かった。低速運動群では、腹外側が背内側、背外側、外側より高く、外側は背内側と背外側より高かった。コントロール群では、腹外側と外側が背内側と背外側より高かった。各部位での比較では、背内側の<math>\beta</math>-エンドルフィンの発現は、高速運動群がコントロール群より有意に高く、背外側では高速運動群が低速運動群より有意に高かった。視床下部弓状核での<math>\beta</math>-エンドルフィンの発現には各群に有意差は認められなかった。</p> <p><b>【考察】</b>          運動により血漿コルチコステロン濃度が上昇したことから、運動負荷を与えると、速度に</p>			

(様式第 13 号)

関係なくストレスが発生している事が示唆された。しかし、中脳水道周囲灰白質での  $\beta$ -エンドルフィンの発現は、高速運動群が他群と比較して上昇していたことから、脳内での  $\beta$ -エンドルフィンの発現には、ある一定以上の負荷が必要である事が明らかとなった。

また、部位別での発現状態から、 $\beta$ -エンドルフィン、中脳水道周囲灰白質の腹外側や外側に多く発現する等の部位特異性があることがわかった。さらに、運動を負荷すると、背内側や背外側での発現も増加する事から、これらは抗ストレス反応を示していることが推測された。視床下部弓状核での発現には各群に有意差が認められなかったことから、中脳水道周囲灰白質に発現する  $\beta$ -エンドルフィンは、扁桃体中心核からの入力に関与していることが示唆された。

学位論文審査結果の要旨

生体防御機構として抗ストレス作用を示す内因性オピオイドの  $\beta$ -エンドルフィンは、運動負荷により血漿  $\beta$ -エンドルフィンの濃度が上昇することで、気分の高揚が報告されている。これらの報告を参考に、本研究は、運動負荷（ストレス）により脳内  $\beta$ -エンドルフィン量を増加する仮説を立て、中脳水道周囲灰白質と視床下部弓状核に発現する  $\beta$ -エンドルフィンの量を調べ、運動ストレスとの関係を比較検討した。

本研究の結果において、 $\beta$ -エンドルフィンは中脳水道周囲灰白質の4領域（背内側、背外側、外側、腹外側）のいずれにも発現するが、どの条件においても腹外側での発現量が多いという部位特異性があることが明らかとなった。

これらの結果から、適度なストレスがかかる運動を1日2回30分ずつ実施する事は、鎮痛効果や多幸感の誘発より QOL の向上が期待できる考察しており、本研究が発展すれば、下行性痛覚抑制系を利用した内因性オピオイドによる鎮痛作用の可能性という点で新規性を認める。

以上により、本論文が博士（歯学）の学位論文に値すると評価した。

最終試験結果の要旨

学位申請論文の内容および研究に関する知識、研究成果の発展性などについて、口頭による試験を行い、明確な回答が得られた。

質問事項

- ・内因性オピオイドの作用について
- ・ $\beta$ -エンドルフィンの生体防御機構について
- ・下行性疼痛抑制系とオピオイドについて
- ・運動ストレスが引き起こす生体反応
- ・実験方法で用いたローターロッド装置について
- ・血漿コルチコステロン増加が直接  $\beta$ -エンドルフィンの増加につながるか
- ・本研究の発展性について

本研究の学位論文は、博士（歯学）の学位論文にふさわしい内容であるとともに、申請者の専門分野および博士課程修了にふさわしい知識・学力を有していた。

したがって本審査委員会は、申請者を博士（歯学）として、最終試験合格と判断した。

判定結果

合格

・ 不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を（ ）を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を（ ）を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。