

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Imipramine Increases Norepinephrine and Serotonin in Salivary Glands of Rats」
(イミプラミンはラットの唾液腺内におけるノルエピネフリンおよびセロトニンを
増加させる)

学位申請者 白勢 康介

本論文は、イミプラミンなどの抗うつ薬により誘発される口腔乾燥症または口渇が、交感神経系が活性化されることで、ノルエピネフリンおよびセロトニンが増加し、これにより唾液腺からの粘性唾液が亢進することで生じるという新しい作用機序を明らかにした論文である。

これまで、抗うつ薬の投与に伴う口渇については、その抗コリン作用と考えられてきた。そこで、本研究では、実験系としてラットの顎下腺にマイクロダイアリシスを挿入することで、連続的に唾液を回収し、唾液中のノルエピネフリンおよびセロトニン量を精密に計測することを可能とした。この実験系を用いることで、イミプラミン顎下腺局所投与および腹腔内投与のいずれにおいても、顎下腺内のノルエピネフリンおよびセロトニン量が増加することを明らかにし、粘液性唾液の分泌が増加することで口腔乾燥、口渇が惹起されると結論づけた。

本論文は、今後、臨床の場でも口腔内乾燥を伴う疾患の病態機序の解明、予防・治療法の確立につながる意義のある研究と考え、博士論文に十分値するものと考えられる。

今回の論文については、上記のような目的であったが、以下のような質問を行った。

- 1) 本研究はどのようなことから発想を得たのか。
- 2) マウスの全身麻酔にイソフルランを用いているが、その影響はどうか。
- 3) 本研究は顎下腺を中心に行われているが、他の小唾液腺でも同様の結果が得られるのか。
- 4) 実験中ラットの血圧などのバイタルサインを計測していないのか。
- 5) 口渇感の発生が、増加したノルエピネフリンとセロトニンどちらに起因するのか区別する手法について。
- 6) イミプラミン投与による副作用としての交感神経症状の有無について。
- 7) 経口投与との違いについて。
- 8) マイクロダイアリシスが行われたが、測定結果は実質と間質のどちらの濃度を反映しているのか。
- 9) 輸液の影響はどうか。
- 10) サンプルサイズと検定法については妥当と言えるのか。
- 11) 本研究の限界 (limitation) について。
- 12) 自然流出唾液での実験は可能なのか。
- 13) 本研究は、ノルアドレナリン/セロトニンの動態について調べているが、アセチルコリンへの影響はどうか。
- 14) イミプラミンの長期投与の影響の評価について、どのような手法を考えているのか。

これらの質問に対して、自らの研究成果と文献的考察を含めて、適切に実験系の妥当性、データの信頼性について回答された。また、そのほかの各委員の質問に対しても、自らのデータおよび過去の論文、知識に基づき、わかりやすく論文内容を説明し、的確に回答し、博士の学位を授与するのに十分な資格があると判断された。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 白勢 康介氏は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	金谷 泰宏	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	永田栄一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	鈴木 武志	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（歯学）	太田 嘉英	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（理学）	加藤 明	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）