

最終試験の結果の要旨

報告番号	保研 第 24 号		氏 名	中西 和毅
審査委員	主 査	岡本 裕嗣		
	副 査	牧迫 飛雄馬	副 査	木山 良二
	副 査	新地 洋之	副 査	赤崎 安昭
<p>主査及び副査の5名は、令和3年2月1日17時30分から18時10分にかけて、学位申請者 中西 和毅 に対し、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。</p> <p>具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>【質問1】 western blotと免疫染色でAβに違いがあるがどのような理由か</p> <p>【回答】 western blotでは海馬全体のAβを観察している。多くのAβは錐体層に集積しており、免疫染色では海馬錐体層を定量している。western blotと免疫染色の結果の違いは、場所による違いが関連していると考えている。</p> <p>【質問2】 運動が及ぼす影響として海馬CA1、3で神経細胞に差があるが、部位の違いによるものか</p> <p>【回答】 運動によってCA1では神経細胞の減少を有意に抑制したが、CA3では有意な変化はなかった。CA1領域付近はAβの集積、グリア細胞活性化など様々な変化が観察できた。おそらくCA1領域は変化が大きくAD病理の影響を多く、もしくは早く受ける場所であると考ええる。</p> <p>【質問3】 運動によってeNOSが変化しなかった理由はなにか</p> <p>【回答】 先行研究では運動はeNOSを増加させる報告がある。今回使用した運動は低強度の運動であるため、eNOSを変化させなかった可能性がある。今後は強度の違いが海馬のNOS発現動態に与える影響についても検討していきたい。</p> <p>【質問4】 老化とADを同列に説明しているが、どう考えるか</p> <p>【回答】 AD研究においては、Aβノックインや遺伝子改変マウスを使用することが多い。これらの動物モデルはADの病態と病理学的特徴を呈すが、高齢者の状態とは異なると考えている。そのため、老化とADは同じではないが、ヒトにおけるADの状態を考慮し、老化に関連したADモデルであるSAMP8を使用した。</p> <p>【質問5】 運動負荷はどの程度のものか</p> <p>【回答】 トレッドミルで8m/min以下が低強度とされている。今回の運動はロータロッドを使用しているので単純に強度換算できないかもしれないが、換算と2.4m/minであるので、さらに低強度であると考ええる。</p> <p>【質問6】 本研究で使用した運動を採用した理由と運動の種類で結果が異なる可能性はあるのか</p> <p>【回答】 運動の種類がADに与える影響を検討した研究ではないが、脳卒中で検討したところ、今回採用したような複雑な運動は単純な運動と比較して機能改善できることが報告されている。そのため、中枢神経系に対しては複雑な運動が良い影響を与える可能性がある。</p>				

【質問7】 NOSとADの関係は悪影響が多いのか

【回答】 nNOSとiNOSはA β と関連して神経細胞の脱落を促進することが報告されている。また、iNOSは障害性ミクログリアのマーカーとしても使用されていることから、nNOSとiNOSはADにおいて悪影響を及ぼすと考えている。eNOSについてはADに対してネガティブな影響を及ぼす報告は散見されない。

【質問8】 運動を7か月から開始したのは遅いのではないか

【回答】 本研究の結果はSAMP8の7か月齢ではA β の蓄積はほとんど観察されなかった。同様に7か月では運動機能、活動性、認知機能の低下も観察されなかった。この結果を考慮すると7か月からの介入は遅いとは考えていない。

【質問9】 今回の運動プロトコルは低強度ではあるが、高頻度であるのはなぜか

【回答】 先行研究では短期間、低頻度より定期的で継続的な運動習慣がADに対して有効であることから本研究でも長期間、高頻度のプロトコルを採用した。

【質問10】 海馬自体の容量は変化するのか

【回答】 本研究では、海馬の容量については検討していない。今回使用したSAMP8は海馬の容量は変化しないことが先行研究で報告されている。

【質問11】 タウタンパクについては検討していないのか

【回答】 本研究ではタウタンパクについては検討していない。本研究は酸化ストレスや神経炎症、A β 集積等の神経細胞死に対する影響を検討した。今後の課題としてタウタンパクが神経原線維に対する影響を検討していきたい。

【質問12】 海馬CA1とCA3で効果が異なっているが、運動による影響が部位によってことなるのか

【回答】 運動による影響が部位によってことなるかは不明である。しかし、ADにおいてCA1、3ともに神経細胞の脱落はあるが、特にCA1が顕著であることが報告されている。そのため、運動の影響を受けやすかった可能性がある。

以上の結果から、5名の審査委員は本人が大学院博士後期課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士（保健学）の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。