

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Tokai high avoider (THA)ラットの表現型を規定する因子の探索と役割の解明」
学位申請者 志田 侑華里

本論文は、東海大学医学部にて確立・維持されてきた高学習能を有する Tokai High Avoider (THA) ラットについて、その高学習能力を規定する因子を探索し、その能力と候補因子との関連性を解析することを目的とした研究である。

Wistar 系ラットに由来する THA ラットは、化合物の低濃度曝露による学習機能への次世代影響を検討するために、シドマン型学習試験によって高成績を示した個体同士での兄妹交配を 130 世代以上繰り返すことによって作成されたラットである。個体差なく安定した高い学習能力を有する THA ラットであるが、これまで高学習能を規定する因子は不明であった。

今回申請者は、メタボローム解析という方法を用いることにより、THA ラットでは海馬において分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の濃度が高いことを新たに見出した。BCAA 代謝に関連する酵素群の生化学的解析から、THA ラットに回避行動試験を行うと海馬における BCAA 代謝が亢進し、アセチルコリン量が上昇することを明らかにした。その結果として海馬での長期増強が強化され、記憶力向上に関わっているものと推察された。海馬に高濃度の BCAA を供給する機序としては、まず血中の BCAA 濃度が高いこと、またその理由として、小腸での BCAA トランスポーターの発現上昇による吸収促進と肝臓での BCAA 代謝抑制が関与していることを証明した。さらに、THA ラットに BCAA 低含有餌を与えることで血中 BCAA 濃度を下げたところ、海馬での BCAA 濃度の低下と代謝酵素の活性化の減少、および学習能力の低下が認められた。これにより、BCAA を高濃度に保つ仕組みと海馬における BCAA 代謝の活性化が高学習能力の規定因子であることが証明された。

本研究成果は、BCAA の新たな生理的意義の解明につながる有用な情報を提供するものであり、将来的な認知症研究等への展開も期待される。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 高学習を示す Wistar ラットと THA ラットとでメタボロームの解析結果が異なっている理由は何か？
2. THA ラットは Wistar 系統由来であるが、メタボローム解析結果はこれに矛盾しないか？
3. 高学習能を、海馬の解析だけで評価して問題ないか。
4. 海馬におけるグルコースの取り込みも THA ラットでは亢進しているか。
5. 回避行動以外の学習能評価系は考慮したか。
6. THA ラットでは、海馬などを含めて、脳の形態的に変化はあるのか。
7. THA ラットの変化はエピジェネティクスとは関係ないか。
8. THA ラットの腸内トランスポーターの変動は遺伝子発現レベルで起こっているか。
9. 海馬に投射するコリン作動性ニューロンは内側中隔核に由来するが、それらの辺縁系領域の解析はしたのか。
10. 高学習能力は多因子により規定されているか。その遺伝学的な解析についてどう考えるか。
11. 頭が良いという表現型以外に、選抜の過程で同時に付随して得られてきた性質はないか。
12. THA ラットは純系といえるか。個体間で表現型のばらつきがなければ、電気刺激による学習能の解析をせずに系統維持できるのではないか。

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、過去の所属研究室で得られた研究成果等を交えて十分な議論を行いたく確に回答した。それらは科学的説得力を十分に有するものであった。さらには、本研究に関連する領域以外に関しても十分に高い学識を有していることが質疑応答を通して見受けられた、

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 志田 侑華里 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（理学）	大塚 正人	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	秦野 伸二	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	坂部 貢	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	立道 昌幸	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）