




## 学位論文審査の結果の要旨

令和 2年 5月 14日

審査委員	主 査	山 本 融 	
	副 主 査	中 村 祐 	
	副 主 査	鈴 岡 潔 	
願 出 者	専攻	医 学	部門 <small>(平成27年度以前入学者のみ記入)</small>
	学籍 番号	16D716	氏名 <span style="float: right;">高田 忠幸</span>
論 文 題 目	Light exercise without lactate elevation induces ischemic tolerance through the modulation of microRNA in the gerbil hippocampus		
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格      不合格      (該当するものを○で囲むこと。)		

〔 要 旨 〕

【背景・目的】本研究では、軽運動の介入はスナネズミの脳において虚血耐性を誘発することをmiRNAレベルで検討し報告する。

【対象・方法】計27匹のスナネズミを用い、虚血群 (Isch)、運動+虚血群 (Ex+Isch)、シャム群 (Sham) とした。運動負荷はトレッドミル運動を週5日間、4週間行い、Isch群とEx+Isch群に5分間の両側総頸動脈閉塞による一過性の全脳虚血術を行った。72時間後にY迷路を用いて短期記憶や行動障害度の機能評価を行った。運動の強度を評価する手段として血清乳酸レベルを用いた。

【結果】Isch群で有意な神経細胞の脱落をCA1で認めた。短期記憶はIsch群で低下し、Ex+Isch群では保たれていた。乳酸値は各群に有意差を認めなかった。海馬のmiRNAは、虚血によるupregulationが軽運動で抑制されたものを14種、虚血によるdownregulationが軽運動で抑制されたものを6種同定した。

【考察】乳酸上昇を伴わない軽運動は、組織学的にも認知機能的にも虚血耐性を得た。miR-181c-5pは脳虚血との関連が報告されており、軽運動により虚血負荷時にペナンプラに移行することの予防が可能であったことをmiRNAレベルで示した。また、miR-455-3pはアミロイドβの蓄積と関連することであり、軽運動によりmiR-455-3pの発現は維持できたことからAβの蓄積を予防できる可能性がある。

【結論】乳酸上昇を伴わない軽運動は、miRNAのレベルで虚血耐性を獲得し、認知機能を維持できることを示した。急性障害のメカニズムに起因する短期記憶の低下のみならず、アミロイド蓄積などの慢性メカニズムに起因する長期的な認知機能の低下を防ぐ可能性がある。

令和2年5月13日に行われた学位論文審査委員会において、以下に示す質疑応答が行われた。

(1) 72時間後に解析をおこなっている理由は？神経保護に関与する miRNAの増減は虚血後早い段階で生じるので、時間を追っての解析評価が必要ではないか？

→まずは過去の解析と条件を揃えて検討することとし、72時間後はアストロサイトの増生が生じる前の急性期と見ての実験計画である。時間を追っての解析評価は必要で、今後の課題である。

(2) 組織ではニューロンの変化をみているが、miRNA自体はニューロンで働いているのか？

→CA1局所ではなくアンモン角すべてを対象として評価しているため、ニューロンとグリアを区別しておらず、今後の検討課題である。今回変動がみられたmiRNAには炎症抑制系のIL-10を活性化するものもある。「ペナンプラ」という用語があるように、生存しうる細胞の生存を助けるような、炎症抑制系の発現変動を捉えたものと考えている。

(3) 海馬に特異的な変化であったと考えるか？他の脳領域ではどうか？

→大脳と小脳についても少数例を検討したが、有意差のある変動はなかった。今回の虚血条件は比較的穏やかであり、より虚血に弱いCA1領域以外には影響がでなかった可能性がある。

(4) 今回適応した運動強度は人間に置き換えるとどれくらいの運動か？

→本研究からは乳酸が上昇しない程度の運動であることとしか言えず、他の報告を検索したい。

(5) 「軽い運動」がどのように細胞死の抑制につながるのか？今回提示されているmiRNAが関与している根拠を示していくにはどのようにしていくべきか？

→虚血再灌流直後を含む数時間単位での変動や、組織解析を組み合わせることが必要と考える。

(6) 免疫染色等の検討はしなかったのか？

→本研究は運動とmiRNAの関連を評価するところまでの検討であり、今後の検討事項である。

(7) 今回の「穏やか」な虚血条件は計画してのものか、偶然か？

→偶然であり、それがペナンプラの考察につながった。

(8) 今回のmiRNAの変動は正しく虚血に対する神経保護反応を検出しているとしてよいのか？ ShamとEx+Ischの比較ではどうか？

→そのように考えるが、蛋白解析や免疫染色を行って評価する手法も検討する。なお、ShamとEx+Ischの比較では有意差がつくものが多数あり、解析対象を絞り込むのが困難であった。

(9) 今回の解析結果を踏まえた今後の展望は？

→神経保護機能に関与しうるmiRNAが見出されたので、老化促進マウスを用いてBraak stageに則った部位別の検討を行い、変性の拡がりの媒介とその抑止に寄与しうるか検討していきたい。今回の軽運動が加齢依存的な変性の抑止につながるかも検討したい。

など、多くの質疑・応答が行われた。申請者はそのいずれにも適確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有するものと認められた。

掲 載 誌 名	Brain Research 1732, 146710 (2020)		
(公表予定) 掲 載 年 月	online: 6 Feb 2020 令和2年4月...掲載...	出版社(等)名	Elsevier

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。