

# 博士論文審査結果の概要

申請者氏名	関根 愛莉			
審査委員会主査	職名	教授	氏名	福渡 努
論文題目				
内因性神経調節物質キヌレン酸を変動させる因子と栄養成分の解明				
論文の内容の要旨および審査結果の要旨				
<p>【論文の内容の要旨】</p> <p>健康寿命を延伸し、社会生活機能を維持・向上するためには、身体的な健康に加えて精神的な健康が重要である。栄養学的手法を用いた脳機能調節が可能になれば、精神疾患の発症予防や改善に繋がると考え、トリプトファン代謝産物キヌレン酸に着目した。キヌレン酸は生理的濃度で<math>\alpha 7</math>ニコチン性アセチルコリン受容体やNMDA受容体のアンタゴニストとして作用する。脳内キヌレン酸濃度の増加はこの作用を介してドーパミンなどの神経伝達物質の放出を抑制し、統合失調症様の高次脳機能低下を導く。統合失調症患者の脳には高濃度のキヌレン酸が蓄積していることと併せ、キヌレン酸代謝異常が精神疾患を誘発する可能性が指摘されている。キヌレン酸産生制御を介して脳機能を調節するためには、キヌレン酸産生に関する機序を解明することが重要である。本学位請求論文では、脳内キヌレン酸産生を変動させる因子と制御する栄養成分、およびその機序を明らかにすることを目的とした。</p> <p>キヌレン酸前駆物質キヌレニンの脳内への取込み、キヌレン酸合成反応がアミノ酸と拮抗する可能性を考え、キヌレン酸産生を制御する栄養成分としてアミノ酸に着目した。ラット大脳皮質から作成した組織切片を用いて20種のアミノ酸について検討した結果、10種のアミノ酸がキヌレン酸産生を抑制した。そのうち5種はキヌレニン取込みの阻害作用を、他の5種はキヌレン酸合成反応の阻害作用を有することを見出した。</p> <p>キヌレニン取込み阻害作用を示した5種のアミノ酸はいずれも大型中性アミノ酸トランスポーターの基質であることから、大型中性アミノ酸トランスポーター阻害剤BCHを用いることにより、キヌレン酸産生抑制に対する大型中性アミノ酸トランスポーターの寄与について検討した。脳組織切片を用いた<i>in vitro</i>実験およびマウスを用いた<i>in vivo</i>実験のいずれにおいても、BCHは脳におけるキヌレニン取込みおよびキヌレン酸産生を抑制した。以上の結果より、大型中性アミノ酸トランスポーターの制御が脳内キヌレニン取込み阻害を介したキヌレン酸産生抑制に寄与することを明らかにした。</p> <p>キヌレン酸前駆体であるキヌレニンは末梢組織で産生されることから、末梢トリプトファン代謝変動に起因する血中キヌレニン濃度の上昇が脳内キヌレン酸産生を亢進する可能性が考えられる。肝障害モデル動物において末梢トリプトファン代謝が変動することから、チオアセトアミド誘発性急性肝炎モデルラットを用いて検討したところ、肝臓トリプトファン代謝関連酵素の変動、血中キヌレニン濃度の上昇、脳内キヌレニンおよびキヌレン酸濃度の上昇が認められた。以上の結果より、急性肝炎によって生じた末梢トリプトファン代謝変動が脳内キヌレン酸産生に影響をおよぼすことを明らかにした。</p> <p>本研究により、食事性アミノ酸摂取は血液脳関門における大型中性アミノ酸トランスポーターを制御し、脳内キヌレン酸産生調節を介して脳機能を保護する可能性を見出した。また、急性肝炎による肝機能低下が脳内キヌレン酸産生を亢進する因子となる可能性を見出した。本研究の知見に基づき、アミノ酸摂取や肝機能に着目することで、キヌレン酸代謝異常に起因する精神疾患の早期発見や予防に繋がることが期待できる。</p>				

#### 【審査結果の要旨】

国内外のキヌレン酸研究の多くはキヌレン酸産生を抑制する薬剤の開発に向けられており、予防医学の観点からの研究は少ない。また、脳内キヌレン酸産生変動を引き起こす因子に関する研究は限られているため、キヌレン酸代謝異常に起因する脳機能低下、精神疾患発症に関する機序についても不明な点が多い。

学位申請者は、キヌレン酸産生機構がアミノ酸代謝と関連していることに着目し、栄養学的観点から動物実験を実施し、キヌレン酸産生を抑制するアミノ酸を見出し、その作用機序を明らかにした。さらに、末梢のトリプトファン変動が脳内キヌレン酸産生に影響をおよぼすことを明らかにした。従来、血液脳関門の存在によって脳は末梢組織の影響を受けにくいと考えられてきた。本研究の成果は、末梢のアミノ酸代謝変動が脳機能に影響をおよぼし、その影響を食事によって調節することができるという新しい概念を打ちたてるものであり、栄養学および脳神経科学を融合した新しい研究領域を開拓するという点において、重要な意義を持つものである。

審査委員会は平成31年1月29日に学位請求発表と論文に対する諮問を行った結果、博士（学術）の学位論文として学術的意義のあるものと認め、博士（学術）の学位論文として合格と判断した。