

論文審査の結果の要旨

報告番号	博（水・環）甲 第3号	氏名	古原 優美
学位審査委員	主査	山下 樹三裕	
	副査	北村 美江	
	副査	岡田 二郎	
論文審査の結果の要旨			

古原優美氏は、2011年 4月に長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科博士後期課程に入学し、現在に至っている。同氏は、水産・環境科学総合研究科に入学以降、環境海洋資源学を専攻して所定の単位を修得するとともに、植物エストロゲン類のラット中枢神経機能に及ぼす影響評価に関する研究に従事し、その中でゲニステインに関する成果を 2014年 7月に主論文「大豆イソフラボン類ゲニステインの学習記憶を主としたラット中枢神経機能に及ぼす影響に関する研究」として完成させ、参考論文として、学位論文の印刷公表論文1編（うち審査付き論文1編）、印刷公表予定論文1編（うち審査付き論文1編）、学位論文の基礎となる論文2編（うち審査付き論文2編）を付して、博士（環境科学）の学位の申請をした。長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科教授会は、2014年 7月 16日の定例教授会において論文内容を検討し、本論文を受理して差し支えないものと認め、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心に論文内容について慎重に審議し、公開論文発表会を実施するとともに、最終試験を行い、論文審査および最終試験の結果を 2014年 9月 3日の水産・環境科学総合研究科教授会に報告した。

大豆イソフラボン的一种であるゲニステイン（GEN）は植物性エストロゲンの一つであり、エストロゲン受容体に対して高親和性を持つ物質である。本論文は、これまであまり報告されてこなかった周産期曝露、短期経口投与、記憶固定時の血糖値上昇下においてGENが学習記憶を主としたラット中枢神経機能に如何なる影響を及ぼすのかを解明するため、種々の行動薬理学的手法を駆使して、その全体像を明らかにしようとしたものである。

第1章では、GEN周産期曝露が仔ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響について検討し、GEN周産期曝露は雌雄のラットにおいて空間学習記憶能を改善させ、低用量でより効果的であることを示唆する一方で、特に雌性ラットにおいて、低用量のGEN曝露は体験型学習記憶能を阻害することを示唆した。また、一般活動性及び情動性に関して、GEN曝露群はVehicle群と比較して有意な変化は認められなかったことから、GEN周産期曝露は学習記憶に特異的に影響を及ぼすことを示唆している。

第2章では、GEN短期経口投与が雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響について検討し、特に高用量のGENは、摂取開始時において空間学習記憶能を改善させるものの、その効果は投与期間が長くなるにつれ弱まることを示唆するとともに、GEN投与は新規環境への順応を遅延させ、特に低用量でその効果は大きいことを示唆している。また、情動性及び体験型学習記憶能には、GENは影響を及ぼさないことも示唆している。

第3章では、記憶固定時のグルコース負荷及びGEN経口投与が雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響について検討し、低用量のGENは、グルコース負荷による血糖値の有意な上昇を抑制すること、記憶固定時の血糖値上昇下において、GEN投与は時間の経過と共に空間学習記憶能を改善させること、新規環境下では、GENは探索行動を増加させ、その効果は低用量でより大きいことを示唆している。また、体験型学習記憶能は特に低用量のGENにより低下するが、有意な変化は認められず、GENは一般活動性、情動性には影響を及ぼさないことを示唆している。

これらの研究成果より、GENは脳の発達期や、体内の恒常性が失われつつあるときなど、脳が

脆弱な時期に特に作用を発揮することを示唆し、GENは一般活動性及び情動性には影響を及ぼさないものの、空間学習記憶能に対して特異的に改善作用を示すことを示唆した。また、学習記憶でも、嫌悪刺激を用いた体験型学習記憶能に対しては阻害作用を持っており、脳部位により異なる作用をもたらすことを示唆した。さらに、高用量のGENは、周産期曝露においては妊娠維持への影響が見られ、短期経口投与では初期においては空間学習記憶能を改善するものの、その後経時的な低下を示したことから、GENの有益な効果のみを得るためには低用量での摂取がより効果的であることを示唆している。

以上のように本論文は、GENがラット中枢神経機能に及ぼす影響を曝露期や曝露状況を変えて総合的に評価したもので、環境毒性学分野のみならず広く社会における食生活・健康分野についても多大の寄与をするものと評価できる。

学位審査委員会は、環境毒性学や健康分野において極めて有益な成果を得るとともに環境科学の進歩発展に貢献するところが大きく、博士（環境科学）の学位に値するものとして合格と判定した。