

論文審査結果の要旨

申請者は、今日地球規模での課題であり、母国でも深刻な問題となりつつある、廃棄物の処理、リサイクルの促進等環境相和製持続材料への寄与を目指し、木質プラスチック複合材料 (WPC) の開発研究を行った。WPC は、低い原材料価格、軽重量、高弾性係数 (MOE)、および優れた環境調和性等の性質を持ち、21 世紀の材料社会を支える潜在力を持つ材料として飛躍的な成長を見せている。

本研究は、現在まだ産業的に達成されていない高比率で充填剤を含む WPC の開発を目的としている。高比率充填複合体は、流動性が不足するために成形が難しいとされてきた。そこで、成形性や生成物の特性に及ぼす種々の要素の効果を明らかにすることを研究の主目的としたことは妥当な選択である。WPC は、比較的新しい材料であり過去の基礎研究は不十分であり、特にフィラー高充填 WPC 複合体は殆ど調べられていなかった。本研究ではセルロースファイバー/ポリプロピレン/マレイン酸無水物変性グラフトポリプロピレン (MAPP) を用い、3 種の繊維鎖長の異なるセルロースを用い 3 種の異なる配合について、圧縮成形、射出成形、および押出成形の 3 種の成形方法をもちいて検討を行った。同一配合比で異なる成形法を用いることは一般に難しく、多くの例をみない。配合比にしたがって調製したコンパウンド(混練混合物)の特性はメルトフロー試験で評価し、成形体の物性は熱分析、機械強度試験、耐水試験、およびモルロジーにより評価を行っている。これらの結果に基づき、70%以上の高比率でフィラーを含む高強度複合体の開発指針を得た。すなわち、繊維長はある程度まで成型体強度に寄与するが、長くなりすぎると強度低下を起こすこと、耐水性と強度はほぼ比例関係を持つこと、繊維の太さは著しい影響を持たないこと、フィラー添加量の増加に伴いコンパウンドの流動性が低下すること、成形法について比較すると圧縮成形で作成した複合体試験片は、最小の破壊モジュラス (MOR)、弾性モジュラス (MOE)、および最大の吸水性を示し、射出成形品は最も強度物性に優れ、最大の MOR (70MPa) および MOE (7GPa) および最小の吸水性 (室温, 24 時間水中浸漬後の重量増加率 2%) を示すこと、等である。この結果に基づき、十分実用に耐える 80% 木粉を含む押し出し成形体を製造することができると明らかにされた。

続いて重量比 80/20 の木粉/ポリ-L-乳酸 (PLLA) を基材とする複合体について研究を行っている。材料をすべて生物由来材料とする複合体の開発を目指し、混和助剤として変性 PLA の使用を検討している。変性 PLA の合成法の検討を行い、ハフニウム触媒 (HfCl4) を用い、PLA と ε-カプロラクトンとの共重合によりポリ乳酸-co-ε-カプロラクトン共重合体を合成した。得られた共重合体を種々の分析法 (MALDI-TOF MS スペクトル、ゲルろ過クロマトグラフィー (GPC)、および ¹H-NMR) を用いて同定し、目的とする共重合が容易に進行することを見出している。しかし、この相溶化材は、木粉や竹粉を高濃度で含む PLA 複合体に用いても著しい効果を認めるには到っていない。

以上要約すると、本論文は、セルロース/P P/MAPP 複合体の成形性と物性、およびポリ-L-乳酸共重合体の合成および同定について研究を行ったものであり、数多くの新しい知見を得ている。木質材料で代表される生物材料の関わる化学および工学分野に著しく貢献すると認められ、今日の社会の求める環境調和型持続性社会の構築にも寄与すると考えられる。

よって本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、審査にあたっては、論文に関する専攻内審査および公聴会などの所定の手続きを経たうえ、平成 20 年 2 月 8 日、農学研究科教授会において、論文の価値ならびに博士の学位を授与される学力が十分であると認められた。

氏名	にしきの まりこ 錦野 真理子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医第 949 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Autonomic Nervous System Function in Young Healthy Japanese Subjects. (健全な若年日本人男性におけるレニン・アンジオテンシン系遺伝子多型と自律神経機能との関連の検討)
論文審査委員 (主査)	教授 池上博司
(副主査)	教授 楠進
(副主査)	教授 宮崎俊一

【目的】

Renin-angiotensin系(RAS)は、これまでに複数の遺伝子多型が同定され各種循環器疾患との関連が報告されている。しかし、先行研究の多くが患者を対象としたものであるため、投薬治療などの交絡因子の影響を受け、血圧をはじめとする生理機能に対する直接的影響は明らかにはなっていない。また、血圧などの変化に至るまでの中間表現型である自律神経機能との関連性も明らかではない。そこで、本研究では、若年健常日本人男性を対象として、4つの主要なRASの遺伝子多型と自律神経機能との関連を検討した。

【方法】

健常な若年日本人男性 149 名を対象に、身長、体重、血圧、心拍数を測定するとともに、三親等内生活習慣病家族歴を調査した。自律神経機能は、仰臥位で 10 分間、立位への体位変換後、10 分間の心電図記録を行い、心拍変動パワースペクトル解析により評価した。RAS の遺伝子多型は AT₁R A1166C, AT₂R A1675G, AGT M235T, ACE insertion/deletion 多型を対象とし、PCR-RFLP 法により遺伝子型を決定した。

【結果】

AGT M235T 多型の TT 保有者では安静臥位時の交感神経活動指標値 (SNS index) が有意に高値、副交感神経活動指標値 (PNS index) が有意な低値を示した。また、立位への体位変換に伴う SNS index の上昇率が有意に低値を示した。ACE 多型では、単独で有意の関連を認めなかったが、AGT M235T 多型の TT 遺伝子型と ACE 多型の欠失型を重複して保有することで、SNS index の顕著な増加がみられ、起立に伴う交感神経の反応性はさらに低下した。AT₁R A1166C アレル保有者では立位時の SNS index が有意に高値で、PNS index は有意な低値を示した。AT₂R A1675G 多型については有意差を認めなかった。

【考察】

本研究により、AGT M235T 多型の TT 保有者、AT₁R A1166C 多型の C アレル保有者で自律神経機能が交感神経優位になっていることが明らかになった。AGT 多型により、AGT の産生が増加し、ACE 多型により ACE の産生が増加することで、最終産物のアンジオテンシン II の産生量が相乗的に増加している可能性が考えられ、このことが交感神経優位を引き起こしている可能性が考えられる。また、AT₁R A1166C アレル保有者では、AngII に対する反応性の上昇が報告されているが、今回立位時に顕性化した可能性が考えられる。

【結論】

若年健常日本人男性において、AGT M235T 多型 TT 型、AT₁R A1166C 多型 C アレルが自律神経機能を交感神経優位にシフトさせるという今回の結果は、RAS 遺伝子多型が若年健常時より交感神経機能の賦活化を介して高血圧、心疾患を始めとする循環器疾患のリスクとなることを示唆するものと考えられる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2006年9月5日 公 表	出版物名
	公 表 内 容	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 91 P. 4676~4681
	全 文	2006年11月 日 発 行

【目的】

Renin-angiotensin系(RAS)は、これまでに複数の遺伝子多型が同定され各種循環器疾患との関連が報告されている。しかし、先行研究の多くが患者を対象としたものであるため、投薬治療などの交絡因子の影響を受け、血圧をはじめとする生理機能に対する直接的影響は明らかにはなっていない。また、血圧などの変化に至るまでの中間表現型である自律神経機能との関連性も明らかではない。そこで、本研究では、若年健常日本人男性を対象として、4つの主要なRASの遺伝子多型と自律神経機能との関連を検討した。

【方法】

健常な若年日本人男性 149 名を対象に、身長、体重、血圧、心拍数を測定するとともに、三親等内生活習慣病家族歴を調査した。自律神経機能は、仰臥位で 10 分間、立位への体位変換後、10 分間の心電図記録を行い、心拍変動パワースペクトル解析により評価した。RAS の遺伝子多型は AT₁R A1166C, AT₂R A1675G, AGT M235T, ACE insertion/deletion 多型を対象とし、PCR-RFLP 法により遺伝子型を決定した。

【結果】

AGT M235T多型のTT保有者では安静臥位時の交感神経活動指標値 (SNS index) が有意に高値、副交感神経活動指標値 (PNS index) が有意な低値を示した。また、立位への体位変換に伴うSNS indexの上昇率が有意に低値を示した。ACE多型では、単独で有意の関連を認めなかったが、AGT M235T多型のTT遺伝子型とACE多型の欠失型を重複して保有することで、SNS indexの顕著な増加がみられ、起立に伴う交感神経の反応性はさらに低下した。AT₁R 1166Cアリル保有者では立位時のSNS indexが有意に高値で、PNS indexは有意な低値を示した。AT₂R A1675G多型については有意差を認めなかった。

【考察】

本研究により、AGT M235T多型のTT保有者、AT₁R A1166C多型のCアリル保有者で自律神経機能が交感神経優位になっていることが明らかになった。AGT多型により、AGTの産生が増加し、ACE多型によりACEの産生が増加することで、最終産物のアンジオテンシンIIの産生量が相乗的に増加している可能性が考えられ、このことが交感神経優位を引き起こしている可能性が考えられる。また、AT₁R A1166Cアリル保有者では、Ang IIに対する反応性の上昇が報告されているが、今回立位時に顕性化した可能性が考えられる。

【結論】

若年健常日本人男性において、AGT M235T多型TT型、AT₁R A1166C多型Cアリルが自律神経機能を交感神経優位にシフトさせるという今回の結果は、RAS遺伝子多型が若年健常時より交感神経機能の賦活化を介して高血圧、心疾患を始めとする循環器疾患のリスクとなることを示唆するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、健常若年日本人男性を対象にRenin-Angiotensin系(RAS)の4つの主要な遺伝子多型AT₁R A1166C、AT₂R A1675G、AGT M235T、ACE insertion/deletionについて自律神経機能との関連性を検討したものである。RASは、自律神経系との相互作用において、血圧・体液量調節や心血管機能に重要な役割を担っている。これまでに、複数の遺伝子多型と各種循環器疾患との関連が報告されている。しかし、遺伝子多型に関する先行研究の多くが、病院などの患者を対象としたもので、投薬などの交絡因子の影響を受けるため、遺伝子多型と自律神経機能との直接的関連は必ずしも明らかではなかった。この点を克服するため、本研究では若年健常者を対象として自律神経機能を直接評価することにより、遺伝子多型と生体機能との直接の関連解析を行った。その結果、RAS遺伝子多型が若年健康時よりすでに自律神経に機能的に関連を示すことが明らかとなり、将来的な循環器疾患のリスク上昇と関連する可能性が示された。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会(平成20年1月30日)での審査を行った結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。