

2007年12月12日

人間科学研究科長 殿

白土 健氏 博士学位申請論文審査報告書

記

1. 申請者氏名 白土 健

2. 論文題名 **Analysis of immobilization and whole body suspension induced changes in the distribution of white blood cells in rats**

3. 本文

本論文は、寝たきり、関節固定および車椅子での生活などによって生体が不活動の状態におかれたとき、生体防御機構を担う免疫系細胞群の応答性を明確にすることを目的としている。そのため、ラットを用いて、四肢に対する力学的負荷を保持した状態で身体活動を極端に制限した身体束縛 (Immobilization: IMM)、後肢への力学的負荷を取り除いて身体活動を極力制限した後肢懸垂 (Whole body suspension: WBS) でそれぞれ 11 日間維持した場合、 β_2 -アドレナリン受容体作動薬であるクレンプテロール (Clenbuterol: CLE, 4-amino- α -(*t*-butyl-amino) methyl-3, 5-dichlorobenzyl alcohol ; 投与量=1mg/kg 体重/日) を 30 日間投与したときに、末梢血中の白血球系細胞のうちリンパ球、単球、好中球、好酸球および好塩基球の数が如何に変動するかについて検討したものである。

本研究の主要な結果は以下のように要約できる。

- 1) 胸腺と脾臓の相対重量は WBS と IMM 共に有意に低く、逆に副腎の相対重量は約 1.3 倍有意に高く、心臓の重量は CLE 投与で有意に高いこと。
- 2) 総白血球数は IMM、WBS 共に 1.34-1.89 倍有意に高く、CLE 投与で変化しないこと。
- 3) リンパ球数は IMM、WBS 共に変化せず、CLE 投与で 0.53-0.57 倍有意に低いこと。
- 4) 単球数は IMM、WBS 共に 2.15-3.75 倍有意に高く、CLE 投与で 1.63-1.89 倍有意に高いこと。
- 5) 好中球数は IMM、WBS 共に 1.50-3.79 倍有意に高く、CLE 投与で 1.50-1.81 倍有意に高いこと。
- 6) 好酸球数は IMM、WBS 共に 1.59-2.46 倍有意に高く、CLE 投与で 0.50-0.62 倍有意に低いこと。
- 7) 好塩基球数は IMM で変化せず、WBS では 2.82-4.83 倍著しく高く、CLE 投与で変化しないこと。

本研究では、いずれの不活動においてもリンパ球、単球、好中球、好酸球の応答特性は概ね同様であるが、好塩基球の応答特性は明らかに異なることを明確にしている。また、各種のストレス刺激に伴って応答する視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系あるいは交感神経-副腎髄質系のような神経内分泌系の機能亢進は IMM の方が WBS よりも早期に起こること、IMM が WBS よりもより早期に白血球数の応答を惹起することも見出している。また、このようなストレス応答性の神経内分泌系の応答は IMM よりも WBS の方が大きいことも明確にしている。さらに、IMM および WBS に伴う単球と好中球の数の変動には、ストレスに伴う交感神経系の作用のうち β_2 -効果が関与する可能性を示している。

本研究では、身体活動が極端に制限された状態ではストレス性の神経内分泌系の応答を早期に惹起し、それに伴い各種の白血球系細胞を循環血中へ動員させる一方、後肢への力学的負荷がない状態では好塩基球を著明に動員させることから、強いストレス性の神経内分泌系の応答に伴う免疫抑制が起こり、生体へ抗原物質が侵入しやすくなる可能性を推定すると共に、骨格筋に力学的負荷が掛かることは生体の恒常性を維持する上で重要な役割を担っていることを示唆している。

尚、この研究成果はドイツ・Springer-Verlag (Heidelberg) から刊行されているヨーロッパ応用生理学雑誌 (Shirato K, Motohashi N, Tanihata J, Tachiyashiki K, Tomoda A and Imaizumi K : Effects of two types of inactivity on the number of white blood cells in rats. *European Journal of Applied Physiology*, 98 (6) : 590-600 (2006)) および日本薬理学会 (東京) 発行の欧文誌 (Shirato K, Tanihata J, Motohashi N, Tachiyashiki K, Tomoda A and Imaizumi K : β_2 -agonist clenbuterol induced changes in the distribution of white blood cells in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 104 (2) : 146-152 (2007)) に掲載された2編の原著論文 (＝いずれも白土 健氏が筆頭著者である。) を中心として新たに再構成・加筆し、学位論文として取り纏めたものである。

博士学位申請論文審査会 (2007年12月11日 (火) 15時 - 16時、402教室) では、白土 健氏より上記の内容を約25分間パワーポイントにて説明を受け、その後約35分間質疑応答を実施した。その結果、本人の研究発表はきわめて明快かつ簡潔であり、各審査員の質疑に対する応答についても適切できわめて理解しやすかった。その後、審査員全員で本論文の内容の妥当性について慎重に審議した。その結果、本論文の構成とその内容が極めて妥当であり、研究の背景と目的、方法、結果、考察および結論の記述内容についても適切であると意見が一致した。

以上の内容を総合的に判定した結果、本提出論文が本研究科の博士 (人間科学) として妥当であることを審査員全員一致で判定した。

4. 白土 健氏 博士学位申請論文審査委員会

主任審査員	早稲田大学 教授	医学博士 (大阪大学)	今泉 和彦 印
審査員	早稲田大学 特任教授	工学博士 (東京大学)	戸川 達男
審査員	早稲田大学 教授	医学博士 (千葉大学)	鈴木 秀次
審査員	上越教育大学教授	博士 (栄養学) 女子栄養大学	立屋敷 かおる
審査員	早稲田大学准教授	博士 (医学) 京都府立医科大学	永島 計

