

2018年1月23日

博士学位審査 論文審査報告書 (課程内)

大学名 早稲田大学  
研究科名 大学院人間科学研究科  
申請者氏名 丸井朱里  
学位の種類 博士 (人間科学)  
論文題目 (和文) 体温、心拍リズムの時間的差異におけるエストラジオールの役割  
論文題目 (英文) Role of estradiol in circadian difference of body temperature and heart rate

公開審査会

実施年月日・時間 2017年12月13日・11:00-12:00

実施場所 早稲田大学 所沢キャンパス 100号館 304室

論文審査委員

	所属・職位	氏名	学位 (分野)	学位取得大学	専門分野
主査	早稲田大学・教授	永島 計	博士 (医学)	京都府立医科大学	環境生理学
副査	早稲田大学・教授	榊原伸一	博士 (医学)	東京大学	分子神経科学
副査	早稲田大学・教授	掛山正心	博士 (人間科学)	早稲田大学	行動神経科学

論文審査委員会は、丸井朱里氏による博士学位論文「体温、心拍リズムの時間的差異におけるエストラジオールの役割/ Role of estradiol in circadian difference of body temperature and heart rate」について公開審査会を開催し、以下の結論を得たので報告する。

公開審査会では、まず申請者から博士学位論文について30分間の発表があった。

1 公開審査会における質疑応答の概要

申請者の発表に引き続き、以下の質疑応答があった。

- 1.1 エストラジオールの心筋保護作用など、心血管系への役割が報告されているが、心拍数への影響および心筋の $\beta$ 受容体への影響は知られていない。エストラジオールの血

中濃度の違いで、これらの違いが明確に出るのは、かなり興味深い結果ではあるが、心拍数と受容体発現と直接関係がある証拠はあるのか？また、調べた心筋の種類はなされているのか？その後、メカニズム探索ための追加研究はなされているのか？

丸井： $\beta$ 受容体の発現とカテコールアミン量の変化がエストラジオール欠乏によって生じている。この2つの要因が心拍数変化のメカニズムであると推測している。心筋の種類の特定はしていないので、今後の課題としたい。また、メカニズム探索のための追加研究は未だ行なっていないので今後の課題としたい。

- 1.2 エストラジオール血中濃度の低下により、体温のリズムが変化するとともに、活動量の変化が相関して変化する現象は興味深い。この原因は何か？また体温と活動量の相関を解析してはいないのか？

丸井：活動期に生じた睡眠などが考えられる。しかし、実際、行動のビデオ観察などは行なっていないので明確に答えることはできない。体温と活動量の間には相関があるが、体温のリズム変化の全てを活動量の変化で説明することはできなかった。体温調節反応の変化、例えば熱放散反応、熱産生反応の日内リズム変化が関わっていると考えており、今後の研究で証明していきたい。

- 1.3 暑熱暴露実験の開始時に、体温や熱産生量が大きく変化していることが認められる。これは、環境の変化に対する一過性の応答なのか？

丸井：実験のデザインで暑熱暴露の開始前に体重計測等をおこなったことによるストレス性の反応である可能性がある。

- 1.4 人の研究で、腋窩温度を測ることにどのような意味があるのか、体温測定のためには深部体温のみを正確に測定できれば良いのか？

丸井：腋窩温度は皮膚温度の一種であると言っている研究者もいる。研究では腋窩温度と生活習慣や女性の性周期との関わりも示唆されており、腋窩温度そのものの測定意義が見出すことができた。今後の研究テーマとして展開していきたい。

## 2 公開審査会で出された修正要求の概要

- 2.1 博士学位論文に対して、以下の修正要求が出された。

- 2.1.1 博士論文は資料として長く保存されるものである。論文内容で英文校正等なされていない部分は、再度チェックの必要がある。

- 2.1.2 行動性体温調節の概念図に介して、一部誤りがあると考えられる。例えば高次の感覚野を介さなくても、動物の様々な体温調節行動が生じることが観察されており、図で提示された概念図には問題があると考えられる。

- 2.2 修正要求の各項目について、本論文最終版では以下の通りの修正が施され、修正要求を満たしていると判断された。

- 2.2.1 論文に関して、出版された部分を含めてチェックを行なった。

- 2.2.2 プレゼンテーションで用いた行動性体温調節の概念図は他の研究者による出版物を引用したものである。本文中は、指摘内容を含め考察を加えた。

## 3 本論文の評価

- 3.1 本論文の研究目的の明確性・妥当性：申請者は女性の生理学に興味をもち、特にエストロゲンの血中濃度変化に伴う生理応答、例えば更年期、性周期などに伴う体温調節変動を明らかにすることを目的とした。この目的を達成するため実験動物モデルを作成して、エストロゲンの体温調節への影響を調べた。さらに、ヒトの体温の一般的な分布とともに、その測定方法の検証をおこない女性を対象にした体温研究につながる基礎データを採取した。研究目的は科学的、社会的にも重要なテーマであり、明確である。方法論（研究計画・分析方法等）の明確性・妥当性：本論文で実施した実験の手続きについては、早稲田大学「動物実験審査委員会」および「人を対象とする研究に関する倫理委員会」（2014-230）の承認を取得し、承認に基づく手技で行なった。研究計画は十分議論の上で構築されたものであり容易に実験仮説の正誤を証明することができた。分析や統計解析についても適切に行われた。
- 3.2 本論文の成果の明確性・妥当性：本研究および関連する研究によってエストラジオールが循環、体温の日内リズムに大きな影響を持つことが明らかにされた。特にエストラジオールの欠乏が、器質的な変化を伴わないと考えられる短期間で、これらの生理学的パラメーターに影響を及ぼすことが明確に示された。一方、エストラジオールの補充によって、これらの変化はなくなるため可逆的な変化であることが証明された。
- 3.3 本論文の独創性・新規性：本論文は、以下の点において独創的である。
- 3.3.1 女性ホルモンの一つであるエストラジオールが様々な生理学的反応に影響を及ぼすことが報告されているが、日内リズムから検証した研究はなく独自性、新規性がある。
- 3.3.2 研究ではエストラジオールは心拍数、体温に強い影響が認められることを示したが、この変化はラットの活動期である暗期に明らかであった。以上により、時間特異性である新しい重要な知見が得られた。
- 3.3.3 研究では生理学的な測定のみではなく、分子科学、生化学的な測定方法を用いてエストラジオールの生理学的影響のメカニズムにアプローチした。
- 3.4 本論文の学術的意義・社会的意義：本論文は以下の点において学術的・社会的意義がある。
- 3.4.1 古くから女性ホルモンは多くの生理機能に関与することが知られていた。特に性周期に伴う体温への影響が記述されている。しかしながら、プロゲステロンが発熱物質、エストラジオールが解熱物質として分類する古い概念が今に至るまで続いており科学的な解析が十分とは言えなかった。今回の論文では、エストラジオールに着目し、その体温調節反応に対する影響に関する新しい知見が得られた。
- 3.4.2 エストラジオールの消退は女性の更年期障害のみならず、循環系にも大きな影響を与えることが知られている。その多くは動脈硬化の進行や形態学的には明らかにされない虚血性心疾患の問題である。本研究では長期にわたる心拍数計測で見出された時間特異的な心拍数変化、心筋での $\beta$ 受容体の発現変化が発見され、医学的にも価値のある発見である。
- 3.4.3 形態的な性分化の研究に比して、その表現型の研究である女性生理学の研究は大きく遅れをとっている。社会的にはダイバーシティ、女性社会進出が促進されて

いるが、平等な社会を担保するためには基本的な女性の生理の理解、対策が必要であると考えられる。このため本研究の成果は大きく社会貢献すると考えられ、インパクトも大きいと予想される。

3.5 本論文の人間科学に対する貢献：本論文は、以下の点において、人間科学に対する貢献がある。

3.5.1 ヒトは他の動物に比較して、そのライフスパンの半分をエストロゲンが消退した期間を過ごす特異的な動物である。この意味で研究テーマにあげた“エストロゲンの消退による生理学的変化”は“人間”にとって意義があるものであり、人間科学に大きく貢献しうる。

3.5.2 本研究は“女性の更年期”からの疑問から発生しており、“人間科学”に密なテーマとなっている。また得られた知見は、いかにヒトがよりよく生きていくかのための知見を多く含んでおり、将来的にも重要な情報となりうる。

4 本論文の内容（一部を含む）が掲載された主な学術論文・業績は、以下のとおりである。

1: Uchida Y, Marui S, Tokizawa K, Nagashima K. Effect of Systemic Estradiol Administration on Circadian Body Temperature and Activity Rhythms in Female Rats. *Anat Physiol*. 2017, 7:5.

2: Marui S, Misawa A, Tanaka Y, Nagashima K. Assessment of axillary temperature for the evaluation of normal body temperature of healthy young adults at rest in a thermoneutral environment. *J Physiol Anthropol*. 2017, 36:18.

3: Marui S, Uchida Y, Nagashima K. Daily Changes of Body Temperature and Heart Rate are Modulated after Estradiol Depletion in Female Rats. *Anat Physiol*. 2016, 6:1.

4: Sato N, Marui S, Ozaki M, Nagashima K. Cold exposure and/or fasting modulate the relationship between sleep and body temperature rhythms in mice. *Physiol Behav*. 2015, 149:69-75.

5 結論

以上に鑑みて、申請者は、博士（人間科学）の学位を授与するに十分値するものと認める。

以 上