

論文審査の結果の要旨

氏名 荒川 恭子

冷え症は日本人女性の約半数を占める日常的な病状となっている。そのため、客観的な冷え症の 20 年に及ぶ研究が討議され、下記のような 10 項目を中心に正しく回答され改定された。

- ① **表題変更**：英文と和文に差があるだけでなく、本研究の実体を現していない。本研究の目的と新しい成果が診断法の無かった冷え症をサーモグラフィーと皮膚血管反応による客観的判断法を確立し、冷え症の判定に儉約型の遺伝子多型の関与を明らかにした点を現す下記の表題に変更した。

和文表題 冷え症の客観的判定と儉約型遺伝子の判定への影響

英文表題 Objective diagnosis of cold constitution: the effects of thrifty genes on diagnosis.

- ② **実験条件の詳細の明記**：実験条件の記述が欧文誌の頁数制限のために割愛されていたので下記のように詳細を述べ論文に加えた。

冷え症の調査票 1,2,3 と月経周期（低温期 19 人高温期 4 人不明 4 人）を明記した。体組成計、呼気分析、皮膚温度測定器、デジタル血圧計、耳式体温計の詳細を記載した。とくに質問の集中した昼食の具体的内容を記し、514Kcal、PFC バランス 14 : 16 : 66、さらに postprandial energy expenditure : PEE を明記した。心拍変動解析 HRV を解説した。

- ③ **β 3AR とその変異の心臓血管系での実在と機能発現**：審査における最も重大な疑問は、 β 3 アドレナリン受容体は脂肪細胞の受容体

であるが、本研究が測定している血管拡張や心電図の循環器の変化の原因である心筋、血管内皮、血管平滑筋に存在するか否かであった。たしかに旧論文の 39 番に引用した BERLAN の論文は、 $\beta 3$ アゴニストの投与でイヌの血圧が低下して皮膚血流が増加することから末梢微小血管筋における $\beta 3AR$ の存在を推定しているがこれでは十分に理解できない。そこで、最近の研究でこれら血管拡張や心電図の循環器の変化の原因である心筋、血管内皮、血管平滑筋のすべてにこの受容体が存在し機能していることを再確認し、それら文献を新たに引用して、改定した。

本研究の限界を明確に述べた後、焦点である $\beta 3$ アドレナリン受容体の儉約型多型が自律神経活動を低下させるという先行研究の心電図のパワースペクトル解析を冷え症の儉約型多型でも確認した点を明記した。

- ④ 儉約型遺伝子多型の定義と若い女性での肥満の欠如の理由： $\beta 3$ アドレナリン受容体 ($\beta 3AR$) は脂肪細胞の受容体であり、その儉約型多型は肥満を起こすことが知られているのに、本研究の被験者では多型間の差が無かった点については、平成 20 年国民健康栄養調査で明らかにされた若い女性の痩せ志向によりたとえ儉約遺伝子多型があっても減量に努めることが原因とした。儉約型遺伝子があっても BMI が低い事、体位が低下すればエネルギー代謝も低下することを明記した。
- ⑤ 図表毎に説明文 (リジェンド) を付けた。
- ⑥ 略号が多いので略号表をつけた。
- ⑦ 遺伝子多型の名統一: アミノ酸の変異による多型はアミノ酸三文字表記に変更した。アンギオテンシノーゲン遺伝子の略号を AGT か

ら ANG に統一した。

⑧ 冷え症の定義の明確化：考察の最初に「自覚症状」、「継続性」、「緩和行動」の3点を併せ持つ者と定義した。夏季と冬季の比較で明確化した。

⑨ 「肥満患者の脂肪組織における熱産生遺伝子（ $\beta 3AR$ 遺伝子）の発現の減少」という文章の明確化：続く文章の「ホルモンやアドレナリンの刺激の両方に反応性が低下する場合があります、」は誤りであり「 $\beta 3AR$ 蛋白質そのものが減少するため、ホルモンやアドレナリンの刺激の両方への反応が低下して、」

⑩ 症例数の少なさ、連続量の境界の信頼性、アンケートの離散量の境界の信頼性について

ア. 症例数が少ないために、当然検出される有意差や遺伝子多型の組合せの解析ができない。この実験の手順が極めて複雑で30名以上を短時間に測定できない。

イ. 皮膚血管反応数値が連続量であるため、判定境界値が恣意的で信用できない。血圧、血糖をはじめ多くの臨床検査値は離散量でなくて、連続量であるが高血圧か否か、高血糖か否かを決定する140/90mmHg や 126mg/dl は疫学的に決め、異論もある。

ウ. 冷え症の自覚症状のアンケート項目は離散量ではあるが、客観性に欠けるのではないか。例えば鬱病の診断に用いられるCES-D等のアンケートでも、16以上という数値は国際的にも妥当とされており、アンケートで診断すること自体は客観性がある。

上記10項目の全ての点に答え、論文を訂正した。

本研究の一部は既に第一著者として、原著欧文誌 *Jpn J Biometeor* 52 (4):199-211, 2015 に発表されている。学位論文のサーモグラフィーも第一著者論文として *Biomedical Thermology* 17(1): 69 -71, 1997 発表された。

以上の結果から博士(栄養学)の学位の授与に値するものと認められる。

【論文審査委員】

(委員長) 教授 香川 靖雄
教授 田中 明
教授 上西 一弘
教授 堀江 修一
教授 山下 俊一