

氏名	モツギ ミコ 望月 美也子
学位(専攻分野)	博士(学術)
学位記番号	博 1 2 0 0 号
学位授与の日付	令和 8 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 バイオテクノロジー専攻
学位論文題目	神経脆弱期におけるビタミン D 栄養状態の探索的検討ー血清 25(OH)D 濃度と神経応答に基づく視点ー
審査委員	(主査) 教授 来田 宣幸 教授 小谷 英治 准教授 山下 直之 助教 幸田 仁志

論文内容の要旨

本論文は、骨代謝における基準値として設定されている血清 25(OH)D 濃度が、高齢者および幼児期自閉症スペクトラム児 (ASD 児) における脳神経系機能の応答についても妥当であるかを探索的に検討した一連の研究であり、8 章から構成されている。第 1 章では序論として、研究の背景・先行研究の動向および問題点が整理され、研究目的と方法の枠組みが示された。高齢期および ASD 児を神経機能が脆弱となり得る集団として位置づけ、安全性を考慮して設定した低用量ビタミン D 付加補給による血清 25(OH)D 濃度の変化と脳神経系機能との関連を検討すること、PC12 細胞を用いて血清 25(OH)D の神経栄養因子発現および細胞内シグナル伝達への影響を検討することが目的として述べられた。

第 2 章では、地域在住高齢者 12 名を対象に、低用量ビタミン D 補給 (12.5µg/日、6 ヶ月間) の身体機能および認知機能への影響が検討された。その結果、血清 25(OH)D 濃度は上昇し、身体機能では歩行時間の短縮が認められたが、認知機能の改善は確認されなかった。第 3 章では、糖尿病を有する高齢者 15 名を対象に同用量を 9 ヶ月間補給し認知機能への影響を検討した結果、血清 25(OH)D 濃度の上昇にはより長期間を要する可能性が示され、認知機能の改善は認められなかった。

第 4 章および第 5 章では、開始時 3 歳の ASD 児 6 名を対象に、低用量ビタミン D 補給 (5.0µg/日) による血清 25(OH)D 濃度の変化と行動特性 (重症度) および感覚特性への影響が検討された。短期補給 (9 ヶ月間) およびウォッシュアウト (4 ヶ月) を含む長期補給 (4 年間) は同一対象者で実施された。短期補給では血清 25(OH)D 濃度の上昇と重症度の低下が認められ、長期検討ではウォッシュアウトに伴う血中濃度の低下と再補給による再上昇が確認された。

第 6 章および第 7 章では、ラット副腎由来神経細胞株 PC12 を用いて、25(OH)D の神経分化および細胞内シグナル伝達への影響が検討された。神経成長因子 (NGF) により分化誘導した PC12 細胞に 25(OH)D を添加した結果、アセチルコリンエステラーゼ活性の上昇および神経突起伸長の促進が認められた。さらに、Akt リン酸化の解析では、25(OH)D は NGF と同程度のリン酸化を示し、両者の同時添加によりリン酸化が増強されることが確認された。以上より、25(OH)D が神経細胞モデルにおける神経分化過程に関与することが示された。

第 8 章では研究全体の総括が行われ、低用量ビタミン D 補給は血清 25(OH)D 濃度を上昇させるものの、神経機能への影響は対象により異なる可能性が示唆された。また、PC12 細胞実験から神経分化への関与が示され、既存の血清 25(OH)D 判定基準の神経機能評価への適用について再検討の必要性が指摘された。さらに、個別化栄養管理への展開可能性が論じられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、骨代謝の基準として設定されている「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」の血清 25(OH)D 濃度が、高齢者および自閉症スペクトラム障害 (ASD) 児における脳神経系機能の応答指標として妥当であるかを探索的に検討した研究である。血清 25(OH)D 濃度と身体機能、認知機能、行動特性および感覚特性との関連が検討されるとともに、PC12 細胞を用いた基礎的検討により、神経栄養因子や細胞内シグナル伝達への影響が臨床栄養学および神経生物学的視点から体系的に論じられていた。

研究の手法に関しては、ビタミン D の生理作用および血清 25(OH)D 濃度に関する課題を整理した先行研究レビューに基づき、適切な研究課題が設定されていた。介入研究では、健常者だけでなく疾患を有する対象者も含めた研究設計が採用され、統計学的手法に基づく分析が適切に実施されていた。また、PC12 細胞を用いた基礎的検討を組み合わせることで、臨床研究と基礎研究を連結した構成となっており、方法論上の重大な問題は認められず、適切に遂行されたと評価できる。また、データの収集・分析・公表においては OECD ガイドラインおよびヘルシンキ宣言等に準拠し、研究倫理および人権への配慮も適切に行われていた。

研究の新規性に関しては、高齢期および ASD 児という異なる集団を対象とし、生理的・環境的要因によりビタミン D 供給が不安定となり得る状況に着目して検討した点が挙げられる。また、日本人の食事摂取基準や国民健康・栄養調査の知見を踏まえ、安全性に配慮したビタミン D 付加補給量を設定し、従来十分に検討されてこなかった低用量補給による血清 25(OH)D 濃度の変化を示した点は、臨床的意義を有するものと評価できる。研究の有用性に関しては、低用量ビタミン D 補給であっても血清 25(OH)D 濃度を上昇させ得ることを示すとともに、脳神経系機能との関連を実証的に検討した点に意義を有するものと評価できる。特に、対象集団によって神経機能への応答が異なる可能性を示したことは、今後のビタミン D 補給戦略および個別化栄養管理の検討に資する知見であると評価できる。

これらの研究はいずれも申請者が筆頭著者もしくは共著者であり、査読制度のある学術誌に既に掲載された以下の 6 報の論文で構成されている。

1. Noboru Hasegawa, Miyako Mochizuki, Mayumi Kato, Nobuko Shimizu, Takako Yamada. Vitamin D3 Supplementation Improved Physical Performance in Healthy Older Adults in Japan: A Pilot Study. *Health*. 10(9): 1200-1209. 2018.
2. Noboru Hasegawa, Miyako Mochizuki and Takako Yamada. Vitamin D3 Supplementation Improved Cognitive Function in Diabetic Elderly Patients with Good Glycemic Control in Japan: A Pilot Study. *International Journal of Nursing & Clinical Practices*. 6: 311. 2019.
3. Noboru Hasegawa, Takako Yamada and Miyako Mochizuki. Vitamin D3 Supplementation

- Ameliorates Typical Clinical Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Case Study. *International Journal of Nursing & Clinical Practices*. 7: 318. 2020.
4. Miyako Mochizuki, Takako Yamada, Noboru Hasegawa and Noriyuki Kida. Long-term Vitamin D3 Supplementation in Japanese Children with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. *International Journal of Clinical Nutrition & Dietetics*. 11: 166. 2025.
 5. Noboru Hasegawa, Emiko Manabe, Mie Izumi and Miyako Mochizuki. Maternal Vitamin D in the Late First and Second Trimester is Beneficial for Healthy Development of Fetal Head Circumference. *International Journal of Nursing & Clinical Practices*. 7: 330. 2020.
 6. Miyako Mochizuki and Noboru Hasegawa. 25-Hydroxy Vitamin D Exhibits NGF-like Activity in PC12 Cells. *International Journal of Clinical Nutrition & Dietetics*. 7: 159. 2021.