

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 韓 ユナ

---

韓 ユナ氏の提出論文 **Studies on mechanisms for physiological modulation of energy metabolism in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*** (ニジマスエネルギー代謝制御機構に関する研究)はニジマスのエネルギー代謝を制御する手法の確立とその結果重要であることが判明した筋組織中の脂肪細胞の存在を初めて明らかにしたものである。その概要を以下に示す。

現代の魚類養殖では生産コストと魚価の兼ね合いの中で、早期育成を目標にしていることに端を発する。そのために、飼料、給餌管理、防疫などの技術が進歩してきたが、一般に生簀内で飼育される魚の運動量が天然魚よりもはるかに少ないことと、飽食に近い環境であることから肥満状態にあることが天然魚に劣るとい根本にあると言える。そこで本研究では、魚類特有のエネルギー代謝制御機構をコントロールすることによって、養殖魚の品質を改善する手法の確立に資することを目的とした。

近年の研究から、脂肪細胞が中性脂肪の蓄積によるエネルギー備蓄機能だけでなく、種々のシグナル分子「アディポサイトカイン」を分泌する内分泌器官として注目を集めている。肥満によって肥大した脂肪細胞から  $\text{TNF}\alpha$ , レジスチン, FFA が大量に産生, 分泌される。 $\text{TNF}\alpha$ は骨格筋や肝臓でのインスリンシグナルに応答するインスリン受容体基質 (IRS-1/IRS-2)のセリンリン酸化の増強をもたらす。このことで IRS-1/IRS-2 のチロシンリン酸化が抑制され, インスリン受容体(IR)による IRS-1/IRS-2 下流へのインスリンシグナル伝達を阻害することでインスリン抵抗性を惹起させることが明らかにされている。このように脂肪細胞からはインスリンシグナルを抑制するアディポサイトカインが多く分泌される一方で, インスリン感受性改善に作用するアディポネクチンが発見された。アディポネクチンは内臓脂肪の蓄積と強い逆相関を示すアディポカインとして見出された。つまり哺乳類では, 肥満によって糖質・脂質代謝を良好に保つアディポネクチンの分泌が低下することで, インスリン抵抗が生じ, 糖尿病・メタボリックシンドロームを引き起こす可能性が示唆されている。さらに, 米糠中に含まれる $\gamma$ -オリザノールが哺乳類における血中アディポネクチンレベル改善作用を有することが発見された。一方, 魚類ではこの分野の情報が皆無に等しい。最近の EST 解析によってニジマスのアディポネクチンが筋組織で強く発現していることが明らかとなったことから, 本研究ではアディポネクチンを分泌する細胞の

分布解析も試みた。

第1章では、 $\gamma$ -オリザノールをニジマスに投与した際の影響を解析したところ、 $\gamma$ -オリザノールの投与によって有意に体重増加が促進されることが明らかとなった。また、筋肉や肝臓で脂質分解系が活性化され、血中のアディポネクチン量も増大することを明らかにした。糖の異化も促進される傾向が認められた。したがって、 $\gamma$ -オリザノールによるエネルギー代謝関連因子の発現が影響を受けることで、エネルギー産生におけるタンパク質への依存が改善され、体重増加につながったものと考えられた。

第2章ではニジマスのアディポネクチンおよび心筋型脂肪酸結合タンパク質（H-FABP）に対する特異的抗体を作製し、これらのマーカータンパク質を用いて筋組織および肝臓における脂肪細胞の分布を詳細に解析した。その結果、アディポネクチンおよびH-FABP陽性細胞は筋細胞間および肝実質細胞間に分散して存在することが明らかとなった。このような存在様式は哺乳類とは全く異なるものであり、さらに哺乳類幼若脂肪細胞はこれらのタンパク質を発現しないことが報告されていることから、魚類では機能的な脂肪細胞が、筋組織や肝臓などの末梢に分散し、末梢におけるエネルギー代謝を制御している可能性が示唆された。

以上、本研究はニジマスへの $\gamma$ -オリザノール投与が早期養成を可能とすること、魚類脂肪細胞の筋組織における分布を初めて明らかにしたもので、基礎生物科学的な知見の提供だけでなく、産業上の応用にもつながるものとして、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として必要十分な条件を満たす、価値あるものと判定した。