

氏名	蓮村 卓広		
学位の種類	博 士 (生物科学)		
学位記番号	博 甲 第 8 5 7 4 号		
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 2 3 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on Nutritional and Exercise Physiology of Zebrafish (ゼブラフィッシュの栄養生理及び運動生理の研究)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	稲垣 祐司
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	千葉 親文
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	中野 賢太郎

論 文 の 要 旨

本論文は、ゼブラフィッシュの運動生理や栄養生理の情報を解析するために、運動がゼブラフィッシュの骨格筋の発達に及ぼす生理作用およびゼブラフィッシュの肥満モデルに対する緑茶カテキンの抗肥満作用とその作用機序について解析し、その成果について論述している。

ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) はコイ科に属するインド原産、体長 4 cm ほどの淡水熱帯硬骨魚である。飼育が容易で多産で感染症に強く、遺伝情報が明らかで多くの変異体が存在し、育種や遺伝学など様々な研究に利用されてきた歴史があり、最も生物学的情報が豊富な魚類といえる。しかし、その豊富な生物学的情報は、ヒトやげっ歯類に比べると発生や遺伝学的研究などに著しく偏っており、運動や食事などの基本的な生理様態に関する情報はほとんど得られていない。本論文は、運動がゼブラフィッシュの骨格筋の発達にどのような生理作用を及ぼすか、さらに緑茶カテキンがゼブラフィッシュ肥満モデルの脂質代謝にどのような生理作用を示すのか明らかにすることを目的にしている。

本論文の第一章で著者は、運動・筋肉生理研究分野において、運動負荷による筋肥大や分子応答の検討を行った解析結果について述べている。著者は、ゼブラフィッシュ用の多群、多個体同時試験が可能な運動負荷装置 (回流水槽) を開発した。さらに著者は、ゼブラフィッシュの流れに逆らって泳ぐ性質を利用し、電撃等のストレスなく多個体に一定の高強度持久性運動を負荷した。その際、遊泳中のゼブラフィッシュ運動様式を詳細に検討することで、駆動部及び括約骨格筋を特定し、これらの肥大を筋繊維レベルで観察し評価した。その結果、著者は、運動量依存的な筋肥大を初めて詳細に見出した。また著者は、その筋肥大に伴う作用の分子メカニズムを検討するため、骨格筋の遺伝子発現解析を実施し、運動に伴う筋肥大応答が哺乳類同様にゼブラフィッシュにおいても確認されたと述べている。

第二章で著者は、脂質・栄養代謝研究分野において、既に報告のあるゼブラフィッシュ (過食性) 肥満

モデルを用い、肥満誘導における体脂肪蓄積の動態を解析し、かつポリフェノールの一つである茶カテキンの抗肥満作用と作用機序の解析結果について述べている。著者は、肥満において問題となる体脂肪、特に内臓脂肪が過食による肥満誘導において蓄積することを、小型魚類としては初めてX線CTを用いて定量的に明らかにした。また著者は、体脂肪分布に関しても雌雄差を明らかとし、雄性は内臓脂肪蓄積が主となり、雌性では皮下脂肪の蓄積も内臓脂肪同等に多いことを明らかにしている。また、茶カテキンが内臓脂肪の蓄積を抑制し、いわゆる抗肥満作用を持つことがヒトと同様に確認された。さらに著者は、哺乳類と同じように肝臓中での脂質代謝亢進作用があること、また各種臓器における遺伝子発現解析により、レプチン抵抗性に関わるSOCS3 (Suppressor of cytokine signaling 3)の発現が内臓脂肪組織において著しく低下するという新たな作用機序を見出したと述べている。

本論文で著者は、運動が筋肉の発達に及ぼす生理作用や肥満に関わる脂質代謝に関して、ゼブラフィッシュがげっ歯類やヒトの生理と極めて類似することが明らかにできたと述べている。また、げっ歯類では恐怖刺激なく走行運動負荷を課すことは難しいが、ゼブラフィッシュを用いることで容易に解析できること、個体間のばらつき少なく筋肥大を起こし得ること、さらに遊泳様式の観察により特定の筋部位の筋肥大を精度高く検出できることなども明らかにしている。また著者は、過食により内臓脂肪が蓄積することや、脂質代謝にヒトとの共通性（性差）がみられること、さらに抗肥満素材の新たな分子メカニズムの一端が明らかにされるなど、運動生理学や栄養生理学研究のモデル生物としてのゼブラフィッシュの有効性や優位性を述べている。本論文で著者は、得られた知見を既知のゼブラフィッシュの特長と合わせ活かすことで、ヒトのメタボリックシンドロームやロコモティブシンドロームの予防・改善に働く薬剤や医療技術の開発に大きく貢献する可能性があるとして述べている。また著者は、本論文の研究成果は魚類の養殖技術の開発研究にも一石を投じるもので、将来的な水産資源の保護のために大きく貢献できる可能性があるとして述べている。

審 査 の 要 旨

本論文は、ゼブラフィッシュをモデル生物として用いた生理学的研究により、(1) 運動負荷による筋肉の成長・発達の生理作用と分子機序を容易に解析できること、また(2) ポリフェノールによる脂質代謝の促進作用とその作用機序を他のモデル生物以上に高感度で解析できることを明らかにしたものである。本論文は、運動生理学や代謝生理学および栄養生理学分野におけるモデル生物としてのゼブラフィッシュの有効性や優位性について生物科学的視点から論述した。本論文は、基礎から応用に至る広範な科学と産業の発展にモデル生物としてのゼブラフィッシュが大きく寄与する可能性を明らかにしたもので、その功績は極めて大きい。

平成30年1月30日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。