

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	鹿野 健史朗
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Studies on Biological Action of Novel Neurosecretory Proteins in Chickens and Rats ニワトリ及びラットにおける新規視床下部分泌性小タンパク質の生理機能に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	教授	浮穴 和義	
審査委員	教授	斎藤 祐見子	
審査委員	教授	古川 康雄	
審査委員	教授	長谷川 博	
〔論文審査の要旨〕			
<p><i>Neurosecretory protein GL (NPGL)</i> 及び <i>Neurosecretory protein GM (NPGM)</i> は、鳥類の視床下部漏斗部より初めて発見された新規遺伝子であり、脊椎動物に広く存在することから重要な生理機能を担うことが示唆されている。<i>NPGL</i> 及び <i>NPGM</i> は分泌性小タンパク質の前駆体をコードすることが示唆されており、その成熟小タンパク質である <i>NPGL</i> 及び <i>NPGM</i> は、約 80 アミノ酸残基からなると推測される。鳥類のニワトリを用いた先行研究において、<i>NPGL</i> の皮下慢性投与実験により体重増加に関与することが示唆されているものの、視床下部に発現する <i>NPGL</i> の脳内における作用は不明である。また、哺乳類などその他の動物種における新規小タンパク質の生理作用も示されていない。本研究では、ニワトリ及び哺乳類のラットを用いて、<i>NPGL</i> 及び <i>NPGM</i> の生理機能の解明を目的とした。</p> <p>博士論文は序論、本論 5 章、結論からなり、英文で書かれている。本論第 1 章ではニワトリを用い、免疫組織化学的手法により視床下部での <i>NPGL</i> 産生細胞の局在と神経線維の分布を明らかにした。さらに、<i>NPGL</i> の脳室内慢性投与により、摂食行動の亢進と体重の増加作用を見出した。以上より、ニワトリにおいて <i>NPGL</i> は脳内においても作用し摂食行動や成長を促進することが示唆された。第 2～4 章では、ラットを用いて <i>NPGL</i> の機能解析を行った。第 2 章では、<i>NPGL</i> 前駆体遺伝子の過剰発現や <i>NPGL</i> 投与により、白色脂肪組織において糖質から脂質を生成する <i>de novo</i> 脂肪合成を亢進させることを見出した。さらに <i>NPGL</i> は炭水化物摂取を増加させた。以上より、<i>NPGL</i> は <i>de novo</i> 脂肪合成の亢進により脂肪量を調節する因子であることが示唆された。第 3 章では、脂肪蓄積を担う白色脂肪組織のみならず、熱産生に関わる褐色脂肪組織においても <i>NPGL</i> が <i>de novo</i> 脂肪合成を亢進し、最終的に熱産生の低下を引き起こすことを見出した。加えて、これらの作用は、<i>NPGL</i> が交感神経の活動を抑制することにより生じさせることも明らかにした。第 4 章では、<i>NPGL</i> の脂肪蓄積亢進効果の一方で、除脂肪体重の減少を引き起こしているという事象から、<i>NPGL</i> が成長制御に関与している可能性を検討した。成長の速い幼若ラットに <i>NPGL</i> を過剰発現すると、対照群に対して、摂食量は変わらないが体重や飼料効率が顕著に低下することを見出した。また体長や骨長、骨格筋重量が低下したことから、<i>NPGL</i> が脂肪を増加させる一方で骨や骨格筋の成長を抑制させることを明らかにした。この成長抑制作用は <i>NPGL</i> による成長ホルモン/インスリン様成長因子への影響である可能性について検証したが、変化は認められなかった。この結果から、<i>NPGL</i> は一次的な作用として脂肪蓄積を亢進させ、二次的な作用として成長を遅延させることが示唆された。第 5 章では、<i>NPGL</i> のパラログ因子である <i>NPGM</i> について、ラットを用いて解析した。<i>NPGM</i> は <i>NPGL</i> 産生細胞と同一細胞で産出されることを示した。さらに、<i>NPGM</i> 前駆体遺伝子の過剰発現により、脂肪組織での <i>de novo</i> 脂肪合成を介し、脂肪蓄積を亢進させる作用があることを示し、<i>NPGM</i> と <i>NPGL</i> が同様の生理作用を示すことを明らかにした。</p> <p>本研究は、新規視床下部分泌性小タンパク質 (<i>NPGL</i> 及び <i>NPGM</i>) が摂食行動や脂質代謝などのエネルギーホメオスタシスを制御する因子であることを明らかにした点で、高い学術的価値を有する。特に、これまで、脂肪組織の <i>de novo</i> 脂肪合成を制御する中枢性因子は報告されておらず、本研究によって初めて中枢性脂肪合成制御因子の存在を明らかにした。</p> <p>以上、審査の結果、本論文の著者は博士 (学術) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。</p>			
備考 要旨は、1,500 字以内とする。			