

審査の結果の要旨

氏名 高瀬 麻以

高瀬麻以氏によって提出された「ゼブラフィッシュにおける植物性ステロール代謝機構に関する研究」は、食餌由来の植物性ステロールがゼブラフィッシュの小腸や肝臓にける遺伝子発現に及ぼす影響を明らかにしようとしたものである。概要を以下に示す。

魚粉の価格の高騰により、代替原料として植物性原料の使用が盛んになってきた。その際に同時に投与される植物性ステロールの構造はコレステロールと類似し、コレステロール代謝をかく乱する可能性がある。そこで本研究では、コレステロールを完全に植物性ステロールの β -シトステロールに代替した際の、コレステロール代謝に関わる遺伝子発現に及ぼす影響について検討することとした。

β -シトステロール投与群とコレステロール投与群の遺伝子発現を比較したところ、*npc111*、*apo1a*、*abca1* の有意に高い発現が認められ、ゼブラフィッシュでは β -シトステロール投与時にステロール吸収に関する遺伝子の発現が誘導されることが明らかとなった。同様な傾向が *apo1a* においても確認でき、シトステロールが積極的に肝臓へと移送される可能性が示された。

また、ステロール投与群において低密度リポプロテインの受容体である *ldlr* の発現が増加した。*HMGCR* の遺伝子発現はステロール投与群間で類似した増加傾向を示したが、発現量はコレステロール投与群で高かった。コレステロール投与群と比較してシトステロール投与群において *cyp7a1* の高い発現が確認された。 β -シトステロール投与群における *fxr* の発現はコレステロール投与群と比較して低かった。

Ugt2b 系の遺伝子発現に関して、*ugt2b1* および *ugt2b5* に関しては摂餌後 1 時間まで遺伝子発現量に大きな差異は認められず、ゼブラフィッシュの FXR は摂

餌後 8 時間の間では *ugt2b* 系の遺伝子発現を有意に誘発しないものと推定された。

本研究により、 β -シトステロール誘導性の *npc111*, *apoai1* および *abcg5/8* の発現増大は、 β -シトステロールの投与によって引き起こされたものと予想され、これらを制御する上流の転写制御システムの存在が推察された。最近、哺乳類において転写因子 Nrf1 が小胞体膜に存在するコレステロールのセンサーとして機能し、コレステロールの吸収や代謝を制御するとの報告がなされた。ゼブラフィッシュの Nrf1 でもコレステロール結合ドメインがほぼ完全に保存されており、同様の制御機構の存在が示唆される。本研究を端緒として、将来的に植物原料による養魚飼料の安定供給に備えて植物性ステロールの魚類への影響を詳細に検討する必要がある。

以上、本研究は植物原料による養魚飼料への植物性ステロールの混入が魚類の生理状況に影響を与える可能性を示す端緒となった。よって審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。