

審査の結果の要旨

氏名 塚本 悠介

本論文は、本編が 3 章からなっている。本編に入る前に序論、最後に総括により論文が構成されている。

序論として本博士論文「フタホシコオロギにおける交尾と卵巣摘出による栄養選好性変化の分子機構の解明」の背景、および手技的な解説がなされている。栄養学の歴史から始まり、昆虫の食行動に関わる先行研究の知見が紹介されている。特に、昆虫の交尾行動が摂食行動を修飾することを証明する本論文の背景が詳しく書かれている。また、摂食行動を支配していると考えられる内分泌系の最先端の研究事例が挙げられている。さらに、昆虫ではほとんど利用されていない GFW (Geometric frame work) 解析法により、選好性の評価法が本論文で有効であることが紹介されている。本論文研究がそのような背景で遂行された成果であることが良く分かる。また、序論に続く 3 章では、実際の研究結果が記されている。

第 1 章では、フタホシコオロギのメス成虫の卵巣を摘出した場合に变化する、栄養選好性の制御因子を探索することを目的としている。提出者本人が修士課程において見出した、卵巣摘出による食行動の変化と、交尾後に認められる食行動の変化が類似していたことを中心に書かれている。この際、体内を観察したところ、脂肪組織が顕著に増加していることが認められた。そのため、脂質生合成や代謝に関わる何かにより、栄養選好性の食行動が変動していると予想できた。これをもとに、交尾前後、および卵巣摘出前後の脂肪体における次世代シーケンサーによる網羅的な転写物を解析した結果が細かく記されている。実際に、代謝関連遺伝子や脂質生合成経路などの多くの代謝系が変動していることが明らかになっている。特に、インスリンの発現量が大きく変動していることが記されている。このことから、第 2 章以降ではインスリンと栄養選好性の摂食行動の変動との関連性を解析している。

第 2 章では、フタホシコオロギの脂肪体におけるインスリンシグナルに関わる新たな知見が記されている。まずは、インスリンがフタホシコオロギでは同定されていなかったため、脳神経系から抽出することにより HPLC および MS スペクトルなどを分析し同定している。また、この cDNA の塩基配列も明らかにしただけでなく、さらにスプライシングバリエーションも見出している。脂肪組織から抽出されるインスリン量が極めて少な

いため、*Ex vivo* の系を用いて、インスリンがオートクリン様の作用を脂肪体に行っていることを明らかにした。さらに、ヒトインスリンがフタホシコオロギに有効であることも証明した。一方で、インスリンシグナルの活性化を調べる方法として、4ebp の発現量を定量的 PCR を用いることで簡便化な解析を可能にした。

第 3 章ではインスリンシグナルと栄養選好性の関連性について述べられている。インスリンシグナルに関わる因子群の cDNA を同定し、その塩基配列を標的として RNA 干渉法により、インスリンシグナルのどの因子が栄養選好性の食行動に関わるかを解析している。特に、IRS(インスリン受容体基質)様タンパク質を標的とした RNAi による食行動変化への影響は顕著であるため、第 2 章での解析結果を分子的に裏付けることとなった。このインスリン系が食行動に関わるという成果は、11 月下旬にキイロショウジョウバエを用いて先を越されていたものの、1930 年代に Richter らが提唱した Self-selection を証明する先駆的なものであることは、特筆すべきである。

なお、本論文の全般として、提出者本人により遂行されたものである。ただし、第 1 章の次世代シーケンサーによる解析は、東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻の鈴木穰教授との共同研究であるが、実際のデータ解析は論文提出者本人が行ったものである。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1 5 3 4 字