

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 牛 尼 翔 太

動物は体内の栄養状態の変化に呼応して摂食行動や代謝調節によりエネルギー恒常性を維持し、とくに末梢器官では脳の司令によるホルモンや神経伝達等の作動でそれを厳密に調節している。エネルギー恒常性維持において食物摂取は重要な要因であるが、その主目的は栄養素補給にあるため、これまで栄養素代謝中心に研究が行われてきた。しかし、摂食時には食物(栄養素)を消化・吸収するだけでなく、感覚刺激や消化管刺激など様々な食物由来の刺激が生じるが、その生理機能については不明な点が多い。

本論文は、摂食時に生じるエネルギー恒常性維持機構の一端として、栄養学的な観点だけでなく、生体が食物因子から受ける刺激がエネルギー恒常性に影響を及ぼすことを示すために、味覚刺激と消化管刺激を取り上げて食物の消化・吸収非依存的な新たなエネルギー調節機構が存在する可能性を明らかにしたものである。これらはとくに脳を介した調節経路が存在することを明らかにしたものである。

序論では、エネルギー恒常性における摂食調節と代謝調節、摂食に伴って生じる感覚刺激と消化管刺激に関する既知の知見及び本論文の研究目的について概説した。

第1章では、ラットに対して絶食後再給餌を行った時に生じる変化について経時的且つ網羅的に遺伝子発現変動解析を行った。栄養素代謝に変化が生じる順序を明らかにした他、免疫関連遺伝子の一過的な発現低下やプロテアソーム関連遺伝子の発現上昇など、摂食は栄養素代謝以外にも様々な生理機能の変化に寄与することを第1章で明らかにした。

第2章では、摂食と味覚刺激の関係性の解析について、摂食調節と代謝調節の観点から解析を行った。前者に関しては、嗜好味と忌避味では摂食量や食物選択に対する影響が異なることを示した。一方で後者は、サッカリンを飲水または胃内投与によって摂取させると肝臓の遺伝子発現プロファイルが変化し、中でも脂肪酸β酸化をはじめとした脂質代謝が大きく変化することを明らかにした。このような遺伝子発現変動は味覚障害モデルマウスや肝枝切断マウスにおいては見られなかったことから、甘味刺激の受容による味覚刺激を起点として、味神経を介して脳に伝達された後に迷走神経を介して肝臓の遺伝子発現を調節するという経路が存在する可能性が示唆された。

第3章では、消化管刺激による代謝調節について転写因子 **Skn1**欠損マウスをモデルマウスとして解析を行った。**Skn1**は消化管で発現し、その遺伝子欠損マウスは通常飼育条件下において低体重を示したことから、既報の味覚障害モデルとしてではなく、消化管機能が変化したことによりエネルギー恒常性が変化したモデルとして扱えることを見出し、解析を行った。摂食量や吸収量などに変化は見られなかったが、エネルギー消費量の増加による脂肪蓄積量の低下や各末梢組織における脂質代謝の変化を明らかにした。これらの変化は尿中カテコールアミン排泄量の増加から、カテコールアミン分泌過剰による影響である

と考えられたことに加え、消化管から脳への情報伝達機構に変化が生じている可能性を見出したことから、消化管を起点として脳を介するエネルギー代謝調節機構が存在する可能性を示した。

以上、本論文で得られた成果は、摂食時に生じるエネルギー恒常性維持機構について新たな知見をもたらしたのみならず、食物の消化・吸収非依存的なエネルギー代謝調節経路は、今後、食品機能性成分や感覚刺激が生体に与える影響を解明する上で役立つことが期待され、学術上、応用上貢献するところが少なくない。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。