

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 平野 雪

平野 雪の *Studies on growth hormone as a regulator of lipid metabolism in torafugu Takifugu rubripes*(トラフグ脂質代謝制御因子としての成長ホルモンの機能解析)は、筋肉に脂質を蓄積しない魚種の代表例であるトラフグの脂質代謝における成長ホルモン (GH) の生理的役割を詳細に検討したものである。概要を以下に示す。

筋肉の脂質含量はその市場価値を左右することから、古くから魚類の脂質代謝に関する研究がおこなわれてきた。一方、魚類は筋肉に脂質を蓄積する多脂種と蓄積しない寡脂種があるが、これらの研究はそのほとんどが多脂種に関するものであり、寡脂種に関するものは見られない。そこで本研究では、寡脂種の代表であるトラフグの脂質代謝制御機構について検討を加えることとした。

成長ホルモン (GH) は本来カタボリックな作用を示すホルモンであるが、アナボリックな効果を有するインスリン様増殖因子 (IGF) を制御することによって、アナボリック効果をも示す。このように、二相性の効果を有する GH は脂質代謝制御においても複雑な作用を示すものと考えられる。トラフグではリポタンパク質から脂質を細胞内に取り込む際に重要な働きをするリポプロテインリパーゼ (LPL) が骨格筋ではほとんど発現せず、肝臓で高い発現が認められた。このことから、トラフグの脂質代謝においては肝臓が主要な働きを有することが推定された。そこで、トラフグにおける GH の効果を明らかにするために、神経系やその他の内分泌系の影響がほとんどないと考えられる臓器切片による *ex vivo* 試験を採用することとした。DNA アレイ解析によって GH の効果には組織特異性が認められることが明らかとなった。ウェスタンブロッティングによってタンパク質発現に及ぼす GH の効果を検討したところ、肝切片では細胞内情報伝達で重要な働きを担う *protein kinase B (Akt)* および *extracellular signal-regulated kinase (ERK)* のリン酸化が 60 分間のリコンビナントトラフグ GH の投与によって有意に増強された。一方、骨格筋切片においてはこれらのシグナル増強は認められなかった。

次いで、GH の情報伝達に重要な GH 受容体 (GHR) の機能について検討を加えるために、GHR の遺伝子クローニングを行ったところ、GHR1 および GHR2 が得られ、これらの一次構造解析から、GHR1 および 2 ではその機能に差が存在することが推定された。定量的 PCR にてこれらの GHR の組織分布を調べたところ、両者とも速筋、遅筋、肝臓の順で発現が多く、いずれも GHR1 の方が多く発現していた。上述したように LPL の発現パターンから骨格筋での脂質代謝制御系の抑制は GHR1 によるものである可能性が示唆された。一方、血流によって脂質を運搬するリポタンパク質の量を多脂種であるマダイと比較したところ、両種のリポタンパク質は質量とも同等であり、脂質運搬能力においては多脂

種および寡脂種間で大きな差はないものと推定された。

以上のことから、GHはトラフグの肝臓においては脂質を他の末梢組織に供給するように機能するが、筋肉ではそれを受容するシステムが不活化されているため、トラフグでは筋肉に脂質が蓄積されないものと推察された。

以上、本研究は、産業上重要種であるトラフグの脂質代謝制御機構におけるGHの役割を明らかにする上で非常に重要な知見を提供したものであり、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。