

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 王 璐

王 璐の Physiological functions of lipoprotein lipase for controlling triacylglycerol levels in medaka (メダカのトリアシルグリセロールレベル調節におけるリポプロテインリパーゼの機能)は、トランスクリプトーム解析によってメダカのトリアシルグリセロール(TAG)蓄積に重要な働きをする因子を解析した。次いで、その中でも重要と思われたリポプロテインリパーゼ遺伝子をクローニングし、その機能について詳細に検討したものである。概要を以下に示す。

魚類において、TAG はエネルギー貯蔵物質として重要な働きを果たす。一方、野生動物は飽食状態であることはほとんどなく、飢餓状態にあることが多い。そのため、魚類においても TAG は飢餓時においても生命活動を維持するためのエネルギー源として非常に重要である。本研究では、絶食および再給餌がメダカの脂質代謝機構に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

メダカを 8 日まで絶食させ、その後 4 日間再給餌を行った。その際の骨格筋および肝臓における脂質含量を測定したところ、絶食 4 日目で骨格筋における脂質含量が増加し、8 日目までそのレベルを維持した。4 日間の再給餌を行ったところ、骨格筋の脂質含量は当初のレベルまで低下した。肝臓では、8 日の絶食で有意に脂質含量が低下し、再給餌によって当初のレベルまで回復した。以上のように、飢餓状態における脂質蓄積状況には組織による差異が認められることが明らかになった。

このような脂質代謝の組織特異性を詳細に解析するために、トランスクリプトーム解析を行った。4 日間の絶食によって発現誘導される骨格筋遺伝子群は解糖系やタンパク質分解系であり、脂質異化系の遺伝子群は発現量も少なく、また大きな変動も認められなかった。一方、TAG 合成系の遺伝子群の発現が増加しており、絶食初期には、絶食環境への適応のために、骨格筋では脂質異化系は抑制され、脂質合成が促進されること、最低限の生命維持のために解糖系やタンパク質分解系が作動するものと考えられた。8 日間の絶食では、脂質異化系の遺伝子群も発現が増加し、絶食環境への代謝適応が終了して安定期に入るものと考えられた。

肝臓では、絶食初期に脂質異化系、糖新生系、タンパク質分解系の遺伝子群の発現が有意に増加した。続く絶食後期では、これらの遺伝子群の発現が逆に抑制された。したがって、肝臓は絶食初期に代謝レベルがまだ飢餓環境に適応していない末梢組織にエネルギーを供給する役割を果たし、絶食後期にはその役目を終えて安定期に入るものと考えられた。また、再給餌はこれらの遺伝子発現パターンを完全に回復させた。これらの遺伝子発現の変動のうち、組織 TAG レベルと同様の変動パターンを示すものとしてリポプロテインリパーゼ (LPL) が挙げられ、その変動様相をさらに詳しく調べ

るために、メダカ LPL 遺伝子のクローニングを行うこととした。

クローニングしたメダカ LPL1 遺伝子は 516 アミノ酸をコードし、カタリティックトリアドなどの活性に重要なアミノ酸残基が哺乳類のものと相同であった。LPL1 遺伝子転写産物の組織分布を定量的 PCR で解析したところ、トランスクリプトーム解析で得られた結果を支持するものであった。以上のことから、メダカでは絶食および再給餌における脂質の運搬に LPL1 が重要な働きを果たすものと推察された。

以上、本研究は、メダカにおける脂質代謝制御に重要な因子を明らかにするとともに、最も重要であると思われる LPL の詳細な機能解析を行ったものであり、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。