

氏名	ひの なお こ 野 直 子
学位の種類	博士 (農 学)
学位記番号	農 博 第 1390 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	農学研究科応用生物科学専攻
学位論文題目	Studies on the Effects of Zinc and Nitric Oxide on Bovine Adipocyte Differentiation (ウシ脂肪細胞分化に及ぼす亜鉛および一酸化窒素の効果に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 矢野秀雄 教授 宮本 元 教授 佐々木義之

論 文 内 容 の 要 旨

上質牛肉を生産する上で筋肉内の脂肪交雑は重要である。脂肪交雑は筋肉内の脂肪細胞の数と正の相関を示すことが報告されている。脂肪細胞の数は脂肪前駆細胞が脂肪細胞へと分化することで増加することから、ウシの脂肪前駆細胞が脂肪細胞へと分化することが重要であると考えられる。

インスリンは脂肪細胞分化を促進する因子としてよく知られている。亜鉛はインスリン様作用、インスリン増強作用を有していること、ならびに、マウス胎児由来の脂肪前駆細胞株である 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化を促進することが報告されている。しかし、インスリンや亜鉛のウシ脂肪細胞分化に及ぼす効果に関しては明らかとなっていない。また、一酸化窒素 (NO) は様々な細胞の増殖や分化を調節する因子として研究が行われてきたが、脂肪細胞分化に及ぼす効果に関しては明らかとなっていない。そこで、インスリン、亜鉛、NO のウシ脂肪細胞分化に対する効果を明らかにすることを目的として本研究を行った。

第 1 章は緒論であり、ウシ脂肪細胞分化に影響を及ぼす可能性がある因子としてインスリン、亜鉛および NO を取り上げ、研究を行った背景と本研究の目的・意義について述べている。

第 2 章は文献総説であり、脂肪交雑、脂肪細胞の起源、培養系における脂肪細胞分化、脂肪細胞分化に重要な役割を果たす核内転写調節因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ)、インスリンおよび亜鉛、NO に関するこれまでの研究成果を総括・整理している。

第 3 章では、ウシ脂肪細胞分化に及ぼすインスリン及び亜鉛の効果について検討し、インスリンおよび亜鉛はウシ脂肪細胞分化を促進することを明らかにしている。

第 4 章では、ウシ脂肪前駆細胞培養および、ウシの筋組織、脂肪組織における NO 合成酵素 (NOS) の発現について調べるとともに、NO 供与体および NOS 阻害剤を用いてウシ脂肪細胞分化に及ぼす NO の効果について検討している。その結果、ウシ脂肪前駆細胞培養系では NOS が発現していること、ならびに、NO はウシの脂肪細胞分化を抑制することを明らかにしている。また、ウシの筋組織、脂肪組織でも NOS の発現が認められたことから、生体内でも NO が産生され、ウシ脂肪細胞分化が抑制されている可能性のあることを示している。

第 5 章では、マウス胎児由来の脂肪前駆細胞株である 3T3-L1 細胞を用いて、脂肪細胞分化に及ぼす NO の効果、PPAR γ の発現およびその転写調節能に及ぼす NO の効果について検討している。その結果、NO は 3T3-L1 細胞においても脂肪細胞分化を抑制することを明らかにしている。また、NO は PPAR γ の発現には影響を及ぼさないが、PPAR γ と PPAR γ 応答配列が結合するのを抑制することを示し、NO は PPAR γ の機能を抑制することによって脂肪細胞分化を抑制することを示唆している。さらに、これらの結果から、NO はウシの脂肪細胞分化も同様のメカニズムによって抑制していると考察している。

第 6 章では、ウシ脂肪前駆細胞培養系における NOS の発現および NO 産生に及ぼす亜鉛の効果について検討している。

その結果、亜鉛はNOSの活性を抑制し、NO産生を減少させることを明らかにするとともに、亜鉛はNO産生を抑制することによってウシ脂肪細胞分化を促進している可能性のあることを示している。

これらのことから、血液中、組織中の亜鉛ならびにNO濃度を制御することにより、生体内でもウシ脂肪細胞分化が促進され、その結果として脂肪交雑の向上が図られることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

上質牛肉生産のためには脂肪交雑が欠かせない。脂肪交雑を高めるためには、脂肪前駆細胞が脂肪細胞へと分化し、脂肪細胞の数が增加することが重要である。効率の良い上質牛肉生産を行うためには、どのようなメカニズムでウシの脂肪細胞分化が調整されているかを明らかにすることが望まれている。本論文は、ウシの脂肪細胞分化を調節する因子として亜鉛および一酸化窒素（NO）について研究を行い、*in vitro* で、それらの効果と作用メカニズムを明らかにしようとしている。評価すべき点は以下のとおりである。

1. ウシ脂肪前駆細胞の培養系ではNO合成酵素（NOS）が発現していること、外因性のNOがウシの脂肪細胞分化を抑制すること、ならびに、内因性のNO産生を抑制することによってウシの脂肪細胞分化が促進されることを示し、NOがウシ脂肪細胞分化を抑制することを明らかにしている。

2. マウス胎児由来の3T3-L1脂肪前駆細胞を用いた実験の結果から、NOはウシだけでなく、マウスの脂肪細胞分化も抑制することを明らかにしている。また、NOは脂肪細胞分化に必須の核内転写調節因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ （PPAR γ ）の機能を抑制することによって、脂肪細胞分化を抑制していることを示している。

3. 亜鉛はウシの脂肪細胞分化を促進することを明らかにしている。また、亜鉛はウシ脂肪前駆細胞培養系でNO産生を抑制することを示し、亜鉛による脂肪細胞分化促進作用の一部はNO産生の抑制を介したものであることを示唆している。

4. ウシの筋組織、脂肪組織でNOSが発現していることを明らかにし、生体内でもNOが産生され、ウシ脂肪細胞分化が抑制されている可能性を示している。これらのことから、血液中および組織中の亜鉛濃度を制御することによって、生体内でのウシ脂肪細胞分化が促進され、その結果として、脂肪交雑が向上する可能性のあることを示唆している。

以上のように、本論文は、亜鉛およびNOがウシの脂肪細胞分化に影響を及ぼすことを明らかにするとともに、亜鉛による脂肪細胞分化促進作用はNO産生の抑制を介したものであることを明らかにしている。さらに、NOはPPAR γ の機能を抑制することによって、脂肪細胞分化を抑制することを示しており、動物栄養学、細胞生物学、および家畜生産の実際に貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成16年1月15日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。