氏　　名	鳥居伸一郎（とりい しんいちろう）
学位(専攻分野)	博　士　(農　学)
学位記番号	論農博第2240号
学位授与の日付	平成11年5月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Studies on the Nutritional Control of Adipocyte Differentiation in Beef Cattle (肉用牛における脂肪細胞分化の栄養学的調節に関する研究)
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

わが国では，牛肉の肉質評価において脂肪交雑を重視する傾向が強いことから，脂肪交雑の形成制御機構について解明していくことが求められている。肉用牛の脂肪交雑度は筋肉内における脂肪細胞数と高い相関関係にある。したがって，脂肪細胞分化を促進するような飼養方法を採れば，効果的に脂肪交雑を増加させられることが期待できる。本研究は，ウシの脂肪組織から調製した脂肪前駆細胞の培養系を用いて，ウシの脂肪細胞分化に影響を及ぼすとともに実際の肉用牛生産に応用可能性のある物質を明らかにすることを目的としたものである。本論文は8章より構成されている。

第1章では，緒論が述べられており，第2章では，脂肪細胞分化に関する従来の研究が総説されている。

第3章では，ウシ脂肪前駆細胞に対するアスコルビン酸-2-リン酸（ビタミンC）の脂肪細胞分化促進効果について調べている。アスコルビン酸-2-リン酸は，50ないし500 μMの添加濃度で脂肪細胞分化を促進することを明らかにした。この濃度は通常のウシの血液中アスコルビン酸濃度に近いことから，肥育牛においてアスコルビン酸の血液中濃度を高く維持することにより，筋肉内における脂肪細胞分化を促進して脂肪交雑を改善できる可能性があると考察している。

第4章では，ウシ脂肪前駆細胞に対する，チアゾリジン誘導体とビタミンAの相互作用について検討している。チアゾリジン誘導体は，脂肪細胞分化を誘導する核内転写調節因子 peroxisome proliferator-activated receptorγ（PPARγ）を活性化するリガンドの一つである。本章では，チアゾリジン誘導体T-174が，ウシ脂肪前駆細胞を脂肪細胞へ分化誘導することを示し，さらに，この効果は，ビタミンAであるall-transレチノイン酸あるいはレチノールの共存によって消滅することを明らかにした。レチノールは，ウシの通常の血液中濃度に相当する範囲で濃度依存的にT-174誘導性の脂肪細胞分化を抑制した。肥育牛を低ビタミンA状態におくと脂肪交雑が高まることは肉牛生産者の間で知られているが，それは低ビタミンA状態では，ビタミンAの脂肪細胞分化抑制作用が軽減され，分化誘導刺激に反応しやすくなるためであると推察している。

第5章では，肉用牛の筋肉内に存在する脂肪前駆細胞におけるPPARγの発現および機能について検討している。まず，肉用牛の筋肉内脂肪から調製した脂肪前駆細胞において，PPARγタンパク質が十分量発現していることをウェスタンブロッティングにより確認した。また，この細胞はT-174の添加により脂肪細胞へ分化した。これらのことから，肉用牛の筋肉内にPPARγを発現する細胞が存在し，これがリガンドによって活性化されることで脂肪細胞への分化が誘導され，脂肪交雑形成に寄与していることを推察している。

第6章では，天然に存在するPPARγリガンドである脂肪酸について，どのような脂肪酸が脂肪細胞分化誘導効果を有するかを調べている。ウシ脂肪前駆細胞の培養液にさまざまな脂肪酸を添加して検討した結果，α-リノレン酸，アラキドン酸，エイコサペンタエン酸に分化誘導効果があることを確認した。

第7章では，肥育牛における血清中の脂肪細胞分化誘導活性をバイオアッセイ法により測定した。生体内ではさまざまな物質がウシの脂肪細胞分化に影響を及ぼすので，これらの物質の総和が脂肪交雑形成を律速していると考えられる。そこでそれらの物質を総合的に評価する方法として，脂肪前駆細胞を用いるバイオアッセイ法を考案した。このバイオアッセイに

おいて，血清中の脂肪細胞分化誘導活性が脂肪交雑の程度と正の相関を有することを見い出した。このことから，肥育牛の血液中には脂肪細胞の分化に影響する物質が存在し，その物質の多寡が脂肪交雑の程度に反映していることを推察している。さらに，血清中の脂肪細胞分化誘導活性は血清中レチノール濃度と負の相関関係にあり，レチノールは筋肉内における脂肪細胞分化ひいては脂肪交雑形成に影響を及ぼす血液中因子であることを示した。

第8章では，本研究全体を総括している。

論文審査の結果の要旨

わが国の肉用牛では，高級牛肉生産を重視する傾向が強く，そのためには脂肪交雑形成を促進する飼養技術の開発が求められている。脂肪交雑の発達には，筋肉内で脂肪細胞数が増加することが不可欠である。本論文は，ウシ脂肪前駆細胞の培養系を用いて，脂肪細胞への分化に影響を及ぼす物質について検討したものであり，評価される点は以下のとおりである。

1．アスコルビン酸-2-リン酸（ビタミンC）が，通常のウシの血液中アスコルビン酸濃度に近い濃度でウシ脂肪前駆細胞の脂肪細胞への分化を促進することを明らかにした。このことは，肥育牛へのビタミンCの給与により，脂肪交雑を高められる可能性を示唆するものである。

2．ウシ脂肪前駆細胞において，all-trans レチノイン酸およびレチノールが，脂肪細胞分化を抑制することを示した。肉用牛を低ビタミンA状態におくと，脂肪交雑が高まることは肉牛生産者の間で知られている。低ビタミンA状態ではビタミンAの脂肪細胞分化抑制作用が軽減され，分化誘導刺激に反応しやすくなることがその原因であると推察した。

3．肉用牛の筋肉内に存在する脂肪前駆細胞が，脂肪細胞分化を誘導する転写因子 peroxisome proliferator-activated receptorγ（PPARγ）のタンパク質を十分量発現していること，ならびにPPARγリガンドの存在下で脂肪細胞へ分化誘導されることを明らかにした。これらのことから，筋肉内でPPARγを発現する細胞が，PPARγリガンドの存在により脂肪細胞へ分化誘導されることによって，脂肪交雑が形成されることを推察した。

4．α-リノレン酸，アラキドン酸，エイコサペンタエン酸のような多価不飽和脂肪酸が，ウシ脂肪前駆細胞を脂肪細胞に分化誘導する効果を有することを見い出した。

5．肥育牛の血液中に存在するさまざまな脂肪細胞分化調節物質を総合的に評価する方法として，脂肪前駆細胞を用いるバイオアッセイ法を考案した。このバイオアッセイを用いて，血清中の脂肪細胞分化誘導活性が脂肪交雑の程度と正の相関を有し，血清中レチノール濃度と負の相関を有することを示した。

以上のように本論文は，肉用牛における脂肪細胞分化に影響を及ぼす栄養学的要因について多くの新知見を得たものであり，動物栄養科学，家畜飼養学，飼料学ならびに畜産業に寄与するところが大きい。特に，良質の牛肉を効率的に生産する飼養技術の開発につながる点は大きく評価される。

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11年2月18日，論文なら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。