

( 続紙 1 )

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                             |    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 博士（農学）                                                                                                                      | 氏名 | 伏見駿亮 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studies on prenatal exposure to bonito broth as a modulator of offspring's fat intake<br>（出生前のかつおだし曝露によるその子どもの脂肪摂取調節に関する研究） |    |      |
| （論文内容の要旨）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                             |    |      |
| <p>【研究背景】</p> <p>生活習慣病は世界的に大きな社会的・経済的負担となっており、その背景には脂質を含む過剰なエネルギー摂取がある。従来から食事療法と薬物療法が提案されてきたが、食事療法は遵守率の低さが課題であり、持続可能な介入法の開発が求められている。継続的に摂取可能な脂肪の少ない健康食として日本食に焦点を当て、低脂肪食である日本食の継続摂取を可能にする成分が、日本食に含まれるとの仮説を立てた。本研究では、日本食に特徴的な「だし」に着目し、特にかつおだし（bonito broth）が脂質摂取に及ぼす影響と、その分子基盤を明らかにすることを目的とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                             |    |      |
| <p>【第一章】脂質に対する食欲に影響を与えるかつおだしの曝露時期の同定</p> <p>第一章では、マウスにおけるかつおだし曝露の時期と脂質摂取との関連を検討した。成体マウスにかつおだしを与えた場合、脂質摂取量や体重変化には大きな影響は認められなかった。しかし、妊娠期または授乳期の母マウスにかつおだしを与えると、その仔マウスは成長後にコーン油摂取量が有意に低下した。なめ方を解析する微細構造分析では、食欲をおいしさと欲求に分けて評価することができる。この分析方法を用いた結果、欲求の指標であるburst numberの減少および inter-burst intervalの延長が観察され、脂質に対する動機づけ（motivation）の抑制が示唆された。一方、burst sizeは変化せず、脂質に対する「おいしさ」には差がなかった。さらに母体の摂餌量や仔マウスの離乳時体重には差がなく、かつおだしの作用は栄養状態の変化を介した影響ではないことが明らかとなった。すなわち、かつおだしの成分が母マウスを介して、何かしらの形で仔マウスの脂質の摂取欲求を変容させ、脂質の摂取間隔を延ばすことが明らかとなった。このことは、低脂肪である日本食が食べ続けられる現象と合致する。またこの結果は、胎生期や発達期の各種の刺激が、成体になってからの健康状態に影響を及ぼすという概念であるDOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）を介して、かつおだしが脂質摂取行動に影響を及ぼすことを初めて示した。</p> |                                                                                                                             |    |      |
| <p>【第二章】脂質摂取欲求変容に関連する神経分子基盤の探索</p> <p>第二章では、この脂質に対する摂取欲求の変容効果の神経分子基盤を解明するため、欲求の調節に関わる脳内報酬系の中心である側坐核に着目した。ドーパミンの分泌動態およびドーパミンやオピオイド関連の遺伝子発現を解析した。脳内でのドーパミン放出をリアルタイムで計測するために、ドーパミンの蛍光センサーであるGRAB<sub>DA3m</sub>を用いたファイバーフォトメトリーを実施した。その結果、妊娠期にかつおだしを摂取した母体から生まれた仔マウスは、コーン油摂取時に誘発される側坐核でのドーパミン放出が顕著に減弱していたものの、この変化はコーン油の舐め方の微細構造分析の指標であるburst numberと相関がなかった。そのため、ドーパミン放出の変容が、脂質の摂取欲求の変容の原因ではないと結論づけた。さらにqPCRによる側坐核の遺伝子発現解析では、コーン油摂取に伴って通常上昇するドーパミンD1受容体（Drd1）およびNMDA受容体サブユニット（Grin1）の発現誘導が、妊娠期群で有意に抑制されていた。他方、ドーパミン神経の別の投射先である扁桃体では、これらの</p>                                                                                                                                                       |                                                                                                                             |    |      |

受容体発現には有意な差はなかった。したがって、母体のかつおだし摂取経験が、仔マウスの側坐核におけるドーパミン受容体を減らし、脂質摂取時の反応を低下させることが示唆された。

以上より、本研究では「かつおだし」には世代を超えて脂質の過剰摂取を抑制する新たな機能性があることを明らかにした。また、子どもが油の摂取を好まない体質となり、生活習慣病を将来的に発症しにくくするような、周産期や授乳期の食事指導に発展する可能性がある。そのため、本研究は、栄養化学、食品機能学的な意義が大きい。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し  
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

世界的に負荷が大きい生活習慣病の背景には、脂質摂取を含む過剰なエネルギー摂取がある。食事指導内容が遵守されないという課題に対して、低脂肪食である日本食の継続摂取を可能にする機序の存在を着想した。そこで、本論文では、日本食に特徴的なかつおだしが脂質摂取に及ぼす影響と、その分子基盤を明らかにすることを目的とした。そのために、かつおだしによる抗肥満効果の有無と、その効果が認められる投与時期、および、その効果を担う神経分子基盤の同定を行った。評価すべき主要な点は以下の2つに要約される。

1. かつおだし曝露の時期と脂質摂取との関連をマウスにおいて検討し、成体マウスへの投与は脂質摂取に影響を及ぼさないが、妊娠期または授乳期の母マウスに与えると、その仔マウスは成長後にコーン油摂取量が有意に低下した。そして、摂取量の原因として、脂質摂取に対する動機づけの抑制が示唆された。すなわち、かつおだしには子どもの脂質嗜好性を制御する活性物質が含まれ、次世代の体質を調節する作用があることを明らかにした。
2. 摂取欲求の低下の神経分子基盤として、中枢神経系のドーパミンに着目した解析を行い、コーン油摂取に伴って上昇するドーパミンD1受容体およびNMDA受容体サブユニットの発現誘導が、側坐核において有意に抑制されていることを明らかにした。すなわち、コーン油摂取時に摂取を促進するような生体反応が減弱していることを見出した。

以上のように、本論文では、「かつおだし」には世代を超えて脂質の過剰摂取を抑制する新たな機能性があることを明らかにした。また、子どもが油の摂取を好まない体質となり、生活習慣病を将来的に発症しにくくするような、周産期や授乳期の食事指導に発展する可能性があることを明らかにした。食品による肥満予防への新たな可能性を示したものであり、栄養化学、食品機能学、食品科学の発展に寄与するところが多い。

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、令和8年1月19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。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）