

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	金 己 鉉
論文題目	Studies on the Molybdenum Metabolism in Magnesium-Deficient Rats (マグネシウム欠乏ラットにおけるモリブデン代謝に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
動物において、あるミネラルの過不足は他のミネラルの代謝に影響を及ぼす。したがって、あるミネラルの過剰症や欠乏症が、他のミネラルの代謝異常により間接的に引き起こされることがある。マグネシウムはヒトや草食動物において不足しがちなミネラルである。マグネシウム欠乏は、鉄、亜鉛、銅代謝に影響を及ぼしていることが知られているが、これら以外のミネラル代謝に及ぼす影響は明らかではない。本論文では、多くのミネラルの代謝に重要な役割を果たしている肝臓において、マグネシウム欠乏時に変化するミネラル濃度を網羅的に検討するとともに、その結果、マグネシウム欠乏時に肝臓中濃度が上昇することが見出されたモリブデンについて、その代謝を詳細に検討した。 マグネシウム欠乏ラットの肝臓に含まれるミネラル濃度の網羅的測定を試みた。36種のミネラル濃度を、誘導結合プラズマ-質量分析計の半定量分析モードを用い網羅的に測定した。過去の報告と同様に、マグネシウム欠乏は鉄、銅、亜鉛濃度を上昇させた。これら以外に、マグネシウム欠乏は必須元素であるモリブデンや、非必須元素であるガリウム、イットリウム、ジルコニウム、ロジウム、銀、バリウム濃度を上昇させることを新規に見出した。誘導結合プラズマ-質量分析計の定量分析モードを用い測定した結果においても、これらすべてのミネラルの肝臓中濃度がマグネシウム欠乏により上昇することが確認された。以上の結果から、マグネシウム欠乏は多種のミネラルの代謝を乱すことが明らかになった。また、誘導結合プラズマ-質量分析計による半定量分析は、ミネラル代謝の網羅的検討に有効であることが示された。 マグネシウム欠乏時には、多種のミネラルの肝臓中濃度が上昇したので、マグネシウム欠乏が非選択的にミネラル吸収を促進している可能性が考えられた。マグネシウム欠乏が、ミネラルの非選択的吸収に関与する腸管の透過性に及ぼす影響をCrEDTA法により検討し、マグネシウム欠乏は、腸管透過性に影響を及ぼさないことが明らかになった。 動物の多くの組織におけるモリブデン濃度は恒常性を有していることが知られており、要求量の4倍程度のモリブデン過剰でも、多くの組織中モリブデン濃度は変化しない。しかし本試験では、マグネシウム欠乏が肝臓中モリブデン濃度を上昇させたので、マグネシウム欠乏のモリブデン代謝に及ぼす影響について詳細に検討した。マグネシウム欠乏はモリブデン吸収には影響を及ぼさなかったが、糸球体濾過量を減少させ、その結果、尿中モリブデン排泄量を減少させた。また、マグネシウム欠乏が、肝臓中モリブデン濃度を上昇させることを確認したが、血漿、腎臓、脾臓、骨格筋中のモリブデン濃度には影響を及ぼさなかった。モリブデンの取り込み機能を有するモリブデントランスポーター2の肝臓における遺伝子発現は、マグネシウム欠乏によって低下した。以上の結果から、マグネシウム欠乏は、モリブデン濃度を肝臓特異的に上			

昇させること、尿中モリブデン排泄量を減少させるが、その影響は小さく肝臓中モリブデン濃度上昇の原因ではないことが明らかになった。また、マグネシウム欠乏時の肝臓中モリブデン濃度上昇に対する適応のため、モリブデントランスポーター2の遺伝子発現が低下することが示唆された。

肝臓はモリブデンを必要とするキサンチン酸化酵素と硫酸還元酵素を多く発現しているので、肝臓中モリブデン濃度上昇はこれらモリブデン酵素の増加に起因する可能性が考えられた。しかし、マグネシウム欠乏はキサンチン酸化酵素、硫酸還元酵素の遺伝子発現と活性に影響を及ぼさなかった。また、マグネシウム欠乏はキサンチン酸化酵素の産生物であるプリン塩基代謝産物（キサンチン、尿酸）の肝臓中濃度に影響を及ぼさなかった。したがって、マグネシウム欠乏時の肝臓中モリブデン濃度上昇は、モリブデン酵素発現とは関係ないことが明らかとなった。

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。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ミネラル間には相互作用があり、マグネシウム欠乏も他のいくつかのミネラルの代謝に影響を及ぼすことが知られている。ミネラル代謝の研究には、そのミネラルの測定が必須であり、マグネシウム欠乏の影響を検討した過去の報告でも、変化する可能性があるミネラルの個別測定が行われてきた。しかし、このような手法では、予想されないミネラルの代謝変化を見出すことはできない。本論文は、マグネシウム欠乏時の肝臓中ミネラル濃度を網羅的に検討することにより、マグネシウム欠乏が影響を及ぼす数種のミネラルを新規に見出すとともに、新たにマグネシウム欠乏の影響が明らかとなった必須元素であるモリブデンに焦点を当て、マグネシウム欠乏時のその代謝を詳細に検討したものである。

評価すべき点は、以下のとおりである。

1. マグネシウム欠乏が、必須元素であるモリブデンや、非必須元素であるガリウム、イットリウム、ジルコニウム、ロジウム、銀、バリウムの肝臓中濃度を上昇させることを明らかにするとともに、誘導結合プラズマ-質量分析計による半定量分析は、ミネラル代謝の網羅的検討に有効であることを示した。
2. マグネシウム欠乏が、ミネラルの非選択的吸収に関与する腸管の透過性に影響を及ぼさないことを明らかにした。
3. マグネシウム欠乏が、血漿、腎臓、脾臓、骨格筋中のモリブデン濃度に影響を及ぼさず、肝臓特異的にモリブデン濃度を上昇させることを明らかにし、マグネシウム欠乏時の肝臓中モリブデン濃度上昇に対する適応のため、モリブデントランスポーター2の遺伝子発現が低下することを示唆した。
4. マグネシウム欠乏時の肝臓中モリブデン濃度上昇が、モリブデン酵素の遺伝子発現ならびに活性とは関係ないことを明らかにした。

以上のように、本論文はマグネシウム欠乏時に肝臓中濃度が変化する数種のミネラルを見出すとともに、マグネシウム欠乏時のモリブデン代謝を詳細に検討したものであり、動物栄養学、生体機構学、畜産資源学に寄与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25年1月17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。

注) Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開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