

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	山田 知哉
論文題目	Studies on the expression of adipogenic transcription factors in beef cattle (肉牛における脂肪細胞分化調節転写因子発現に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
脂肪細胞の分化は脂肪細胞分化調節転写因子群であるCCAAT/enhancer-binding protein(C/EBP)ファミリーの発現によって制御されていることがヒトや実験動物において明らかになっている。C/EBPファミリーにはα、β並びにδ型のアイソフォームが存在するが、このうちC/EBPβとC/EBPδが脂肪細胞の初期分化制御を、C/EBPαが脂肪細胞の終末分化制御を行っている。しかしながら、肉牛の脂肪組織の発達過程における脂肪細胞分化調節転写因子群の発現に関しては明らかではない。本論文では、主に黒毛和種肥育牛の脂肪組織における脂肪細胞分化調節転写因子群の発現を解析し、肉牛の脂肪組織発達調節における役割を検討した。本論文の内容は以下のように要約される。 1. 黒毛和種去勢肥育牛において19ヶ月齢時、24ヶ月齢時、並びに29ヶ月齢時の脂肪組織の発達を検討した結果、肥育の進行にともない皮下脂肪、筋間脂肪、並びに腸間膜脂肪組織の重量は増加することが明らかになった。次に脂肪細胞の肥大化を検討した結果、肥育の進行にともない筋間脂肪組織で脂肪細胞が顕著に肥大化することを見いだした。さらに、脂肪組織における脂肪細胞分化調節転写因子群の発現を検討した結果、肥育の進行にともない皮下脂肪、筋間脂肪、並びに腸間膜脂肪組織において脂肪細胞の初期分化を抑制するC/EBPβ-liver-enriched inhibitory protein (LIP)発現が増加するのに対し、初期分化を促進するC/EBPβ-liver-enriched activator protein(LAP)発現は減少することを示し、肥育後期には脂肪細胞の初期分化能が低下している可能性を示唆した。さらに、筋間脂肪組織では、肥育の進行にともない終末分化を促進するC/EBPαの発現が増加することを見いだし、肥育後期には筋間脂肪組織における細胞の終末分化能が上昇していることを明らかにした。 2. 黒毛和種去勢肥育牛とホルスタイン種去勢肥育牛における19ヶ月齢時と24ヶ月齢時の脂肪組織の発達を比較検討した結果、19ヶ月齢時における黒毛和種肥育牛の皮下脂肪割合および筋間脂肪割合はホルスタイン種肥育牛より高いが、24ヶ月齢時では体脂肪割合に差がないことを示した。さらに、脂肪組織における脂肪細胞分化調節転写因子群の発現を検討した結果、19ヶ月齢時において黒毛和種肥育牛では、C/EBPδ発現がホルスタイン種肥育牛より高いことを見いだし、黒毛和種肥育牛における脂肪細胞の初期分化能はホルスタイン種肥育牛より高いことを明らかにした。一方、24ヶ月齢時には脂肪細胞分化調節転写因子群の発現量に黒毛和種肥育牛とホルスタイン種肥育牛で差がないことを示し、肥育の進行にともない両品種間における脂肪細胞分化能の差が消失する可能性を示唆した。 3. 黒毛和種去勢肥育牛を22ヶ月齢から30ヶ月齢までの肥育後期に、濃厚飼料多			

給あるいは粗飼料多給条件下で飼養し、脂肪組織の発達に及ぼす影響を検討した結果、濃厚飼料多給により腸間膜脂肪組織重量が増加することを明らかにした。次に、給与飼料が脂肪細胞肥大化および脂肪細胞分化調節転写因子群発現に及ぼす影響を検討した結果、濃厚飼料多給により腸間膜脂肪では脂肪細胞径が増大し、C/EBP α の発現が増加することを示し、濃厚飼料多給条件下における腸間膜脂肪組織で活発な脂肪細胞終末分化が起こっている可能性を示唆した。さらに筋間脂肪組織では、濃厚飼料多給により脂肪細胞径が減少し、C/EBP β -LAPの発現が増加することを見だし、濃厚飼料多給条件下の筋間脂肪組織で活発な脂肪細胞の初期分化が生じていることを明らかにした。

4. 30ヶ月齢の黒毛和種去勢肥育牛におけるvascular endothelial growth factor (VEGF)、fibroblast growth factor (FGF)2、並びにFGF10遺伝子の発現量は、皮下脂肪および筋肉内脂肪組織と比較し、腸間膜脂肪、筋間脂肪、並びに腎周囲脂肪組織で高いことを見いだした。次に、各脂肪組織部位と脂肪細胞径との関連を検討した結果、腸間膜脂肪、筋間脂肪並びに腎周囲脂肪組織の脂肪細胞径は、皮下脂肪および筋肉内脂肪組織の細胞より増大していることを明らかにした。さらに、血管新生因子遺伝子の発現量と脂肪細胞径には有意な正の相関関係が存在することを見だし、血管新生因子遺伝子の発現量には脂肪細胞の肥大化が影響していることを示唆した。

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)

本論文では、主に、黒毛和種肥育牛の異なる脂肪組織における脂肪細胞分化調節転写因子群の発現を解析し、肉牛の脂肪組織発達調節における役割を検討したものであり、新しい肥育技術に資する重要な知見を得ている。評価すべき主な点は以下のとおりである。

1. 肥育の進行にともない皮下脂肪、筋間脂肪、並びに腸間膜脂肪組織において CCAAT/enhancer-binding protein(C/EBP) β -liver-enriched inhibitory protein (LIP)発現は増加するのに対し、C/EBP β -liver-enriched activator protein(LAP)発現は減少することを示し、肥育後期には脂肪細胞の初期分化能が低下している可能性を示唆した。さらに、筋間脂肪組織では、肥育の進行にともないC/EBP α の発現が増加することを見いだし、肥育後期に筋間脂肪組織における脂肪細胞の終末分化能が上昇していることを明らかにした。

2. 肥育中期において、黒毛和種肥育牛ではC/EBP δ 発現がホルスタイン種肥育牛より高いことを見いだし、黒毛和種肥育牛の脂肪細胞の初期分化能がホルスタイン種肥育牛より高いことを明らかにした。一方、肥育後期には脂肪細胞分化調節転写因子群の発現量に黒毛和種肥育牛とホルスタイン種肥育牛で差がないことを示し、肥育の進行にともない両品種間における脂肪細胞分化能の差が消失する可能性を示唆した。

3. 濃厚飼料多給により、腸間膜脂肪組織では脂肪細胞径が増大するとともにC/EBP α 発現が増加することを示し、濃厚飼料多給条件下の腸間膜脂肪組織で活発な脂肪細胞の終末分化が起こっている可能性を示唆した。一方、筋間脂肪組織では濃厚飼料多給により脂肪細胞径が減少するとともに、C/EBP β -LAPの発現が増加することを見いだし、濃厚飼料多給条件下の筋間脂肪組織では活発な脂肪細胞の初期分化が生じていることを明らかにした。

4. 血管新生因子群の遺伝子発現量は、皮下脂肪および筋肉内脂肪組織と比較し、腸間膜脂肪、筋間脂肪並びに腎周囲脂肪組織で高いことを見いだした。さらに、血管新生因子群の遺伝子発現量と脂肪細胞径には有意な正の相関関係が存在することを見いだし、これら遺伝子群の発現量には脂肪細胞の肥大化が影響していることを示唆した。

以上のように、本論文は、脂肪細胞分化調節転写因子群発現の脂肪組織部位間差と品種間差、給与飼料や肥育期間が脂肪細胞分化調節転写因子群発現に及ぼす影響、血管新生因子群遺伝子の発現量の脂肪組織部位間差を明らかにしたものであり、牛の肥育技術開発に資する研究として、動物栄養科学、生体機構学、畜産資源学の分野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22年11月22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