

博士論文審査の結果の要旨

氏名	Sharmin Mst Mamuna
学位名	博士 (医工学)
学位番号	甲 第2号
論文題目	Study on the intracellular mechanism related to milk yield of mammary epithelial cells (乳腺上皮細胞の乳量と関連する細胞内機構に関する研究)
論文審査委員	主査 教授 米倉 真一 教授 片山 茂 教授 下里 剛士 准教授 森 政之 教授 杉野 利久 (広島大学)

(博士論文審査の結果の要旨)

高泌乳牛は、分娩後に泌乳量が急激に増加し代謝負担やエネルギー不足から疾病が増え、治療コストや若齢淘汰損失が大きいことが酪農経営上の問題となっている。問題解決の切り札は、泌乳初期の急激なピークを抑制しつつ後期の泌乳量を落とさずにキープする、泌乳期全体の乳量変化が少ない「泌乳平準化」技術の開発である。泌乳平準化とはすなわち、乳量を制御する技術であるにも関わらず、そもそも乳量増減がどのように起こるのか、その生理メカニズムの全貌は未解明のままである。本論文では小胞体ストレス応答機構 (UPR: Unfolded Protein Response) に着目し、乳量の増減に関わる細胞内機構について検討を行っている。得られた成果は以下の3点に集約され、学位論文として纏められている。

- ① これまで IGF-1 は乳腺発達を促し、乳量増加との関連性が示唆されていたが、ミルク合成を担う乳腺上皮細胞に及ぼす影響は不明な点が多い。本研究により、IGF-1 によって UPR の 1 つ IRE1-XBP1 経路が活性化し、更なるタンパク質合成を可能にするために小胞体の生合成が促進することを明らかにした。また IGF-1 による IRE1-XBP1 経路の活性化は mTOR シグナルを介することも見出した。さらに泌乳初期の乳腺組織において、IGF-1 受容体、XBP1 および小胞体生合成に関わる遺伝子発現量が上昇していることも明らかにした。以上の結果から、IGF-1 は IRE1-XBP1 経路を介して小胞体生合成を促していることを明らかにした。
- ② 各脂肪酸種が乳腺上皮細胞の UPR 機構の活性化や細胞死に及ぼす影響を検証した。飽和脂肪酸によって乳腺上皮細胞は強い小胞体ストレスが惹起され、UPR の 1 つ PERK-CHOP 経路が活性化し、アポトーシスが誘導されることを明らかにした。一方で不飽和脂肪酸では PERK-CHOP 経路の活性化が生じず、細胞死も発生しないことを見出した。以上の結果は、高泌乳牛ほど分娩後にエネルギー不足に陥いるが、その際、脂肪組織から動員される飽和脂肪酸が血中を介して乳腺上皮細胞に作用して、強い小胞体ストレスを惹起している可能性を示唆するものである。
- ③ 天然アミノ酸の 1 つである 5-aminolevulinic acid (5-ALA) に、飽和脂肪酸刺激による乳腺上皮細胞死に対して保護効果があるのか検証した。5-ALA を熱刺激前に培地に添加することで、乳腺上皮細胞のアポトーシスの割合が有意に減少することを見出した。また 5-ALA の事前添加により、飽和脂肪酸刺激による PERK-CHOP 経路の活性化が抑制され、酸化ストレス応答が亢進していることを見出した。

審査委員会は、これらの成果が原著論文として査読付き学術誌に公表 (2 編)、または受理 (1 編) されていることを確認した。乳量の増加は乳腺上皮細胞のミルク産能が高まることであると考えられていたが、本研究によって小胞体生合成が産能の上昇に寄与している可能性を提唱した点について高く評価した。以上踏まえ、審査委員会は、本論文は博士論文として十分な内容を有するものであると判断し、「合格」と判定した。

(公表主要論文名)

1. Mst Mamuna Sharmin, Moeko Mizusawa, Satoko Hayashi, Wataru Arai, Shotaro Sakata, Shinichi Yonekura. Effects of fatty acids on inducing endoplasmic reticulum stress in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science*, volume 103, pages 8643-8654 (2020年9月発行に掲載)
2. Mst Mamuna Sharmin, Md Aminul Islam, Itsuki Yamamoto, Shin Taniguchi, Shinichi Yonekura. 5-ALA Attenuates the Palmitic Acid-Induced ER Stress and Apoptosis in Bovine Mammary Epithelial Cells. *Molecules*, volume 26, pages 1183 (2021年2月発行に掲載)
3. Mst Mamuna Sharmin, Satoko Hayashi, Makoto Miyaji, Hiroshi Ishizaki, Hiroki Matsuyama, Satoshi Haga, Shinichi Yonekura. IGF-1 induces IRE1/XBP1-dependent endoplasmic reticulum biogenesis in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science* (2021年6月18日受理・電子版掲載済 DOI: 10.3168/jds.2021-20268)