



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | メタロチオネイン-Ⅰ,Ⅱおよび血漿亜鉛が味覚嫌悪行動に及ぼす影響 : 129/Sv マウスを用いた行動生理学的研究 [論文内容及び審査の要旨]                                 |
| Author(s)           | 保浦, 七愛                                                                                                  |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(歯学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第14527号                                                                                                |
| Issue Date          | 2021-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/81192">https://hdl.handle.net/2115/81192</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | Nanae_Yasuura_review.pdf, 審査の要旨                                                                         |



# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 保 浦 七 愛

主査 教授 船 橋 誠  
審査担当者 副査 教授 飯 村 忠 浩  
副査 教授 山 崎 裕  
副査 教授 佐 藤 嘉 晃

## 学 位 論 文 題 名

メタロチオネイン-I,IIおよび血漿亜鉛が味覚嫌悪行動に及ぼす影響  
—129/Sv マウスを用いた行動生理学的研究—

審査は、審査担当者全員の出席の下、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者がその内容および関連した学問分野について口頭で試問する形式で行われた。

申請者による提出論文の概要説明は以下の通りである。

本研究はメタロチオネイン (MT) - I,II欠損と亜鉛動態が、条件付け味覚嫌悪 (CTA) 獲得に与える影響を明らかにすることを目的として行った。先行研究により明らかにされている MT の機能に関する多くの知見の中から、細胞内亜鉛濃度のホメオスタシスに関する知見に着目して、MT と亜鉛と CTA 獲得能との関係に興味をもち、これらを解明するために実験計画を立案した。実験動物として 129/Sv 野生型マウス (WT, 47 匹) と 129/Sv MT- I, II 遺伝子ノックアウトマウス (KO, 47 匹) を実験に供した。各マウスを通常餌 (固形飼料, Zn, 6.87mg/100g) で飼育した群 (WT-N, KO-N) と、低亜鉛餌 (特注固形飼料, Zn, 0.07mg/100g) で飼養した群 (WT-D, KO-D) に分けた。これらの 4 群に対して、甘味、苦味に対する味覚嗜好性、CTA 獲得能、血漿亜鉛濃度を調べる実験を行った。得られたデータは分散分析、ボンフェローニの多重比較検定、スチューデントの t 検定を用いて統計学的に解析を行った。

味覚嗜好性について、KO 群では餌の種類に関係なく甘味嗜好性が WT 群より高いことや、WT-N 群は 0.2% サッカリン溶液で最大の嗜好率を示すことが分かった。いずれの実験群も苦味には全く嗜好性を示さなかった。CTA 獲得実験では、本実験で用いたマウスの甘味嗜好性から判断して、0.2% サッカリン溶液を用いることが適切であると考えられた。実際に 0.1% サッカリン溶液による条件付けでは CTA の獲得を認めなかった。条件刺激に 0.2% サッカリン溶液を用い、内蔵不快感を

誘発する塩化リチウムによる無条件刺激を2回行うプロトコールにより1瓶法で実験すると、WT-NとKO-Nの両群で明らかなCTA獲得を認めたが、KO-N群の方が少し弱いCTAであることが示唆された。また、0.2%サッカリン溶液と塩化リチウムによる条件付けを1回だけ行い、2瓶法を用いて調べてみると、WT-NおよびKO-D群で有意に低いサッカリン嗜好率となり、CTAの獲得を認め、KO-NとKO-D群のサッカリン嗜好率について系統と飼料の間に有意な交互作用を認めた。血漿亜鉛濃度については、通常餌を自由摂餌させた場合、WT群とKO群の血漿亜鉛濃度に有意差を認めなかったが、20時間の絶食後に2時間摂食させた場合、WT群のみで血漿亜鉛濃度は自由摂餌させた場合より低値になり、絶食後の亜鉛動態の調節にMTが関与している可能性が示唆された。

以上、本研究は1) MT欠損マウスはWTマウスと比較してサッカリンに対する嗜好性が高いこと、2) 通常餌で飼育した場合にはWTマウスはCTAを獲得するが、MT欠損マウスはWTマウスと比較してCTAの獲得が減弱すること、3) 低亜鉛餌で飼育した場合には、MT欠損マウスも強いCTAを獲得すること、を明らかにした。これらはMTおよび血漿亜鉛濃度がCTA獲得に与える影響に関する新たな知見であり、今後の研究の発展に大きく貢献できるものと考えている。

審査担当者からの主な質問は以下のとおりであった。

- (1) 本実験で用いたマウスの系統と遺伝子型の特徴について
- (2) 細胞内小器官等におけるMTの分子生物学的役割について
- (3) MTによる亜鉛代謝の調節に関する先行研究について
- (4) 絶食による血漿亜鉛濃度の変化とMTによる亜鉛のバッファリング調節との関連について
- (5) CTA実験プロトコールで回復日を設定する意義について
- (6) 論文題目と研究内容の整合性について
- (7) 低亜鉛餌の亜鉛含有量が非常に少ないことについて
- (8) CTA獲得に対する味覚と嗅覚の両方の影響について

審査担当者からの全ての質問に対して、申請者は専門的知識に基づいて的確に回答した。また、申請者は本研究では未解決な問題点についても適切に把握しており、今後の研究課題とすることにも言及した。試問により申請者が自ら実験を立案し、それを実行して成果を得たこと、そして成果を学位論文としてまとめることを通じて、関連学問領域における十分な知識を修得したものと判断された。本学位論文の研究内容は新規性を有し、得られた知見は同領域および関連領域における研究の発展に資するものと高く評価された。以上のことから、審査員一同は申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに相応しいと判定した。