HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The insulin-like growth factor (IGF)-IGF-binding protein system in rainbow trout, a model species in aquaculture
Author(s)	井筒, 彩歌
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(水産科学)
Dissertation Number	甲第16709号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16709
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99554
Type	doctoral thesis
File Information	Ayaka_Izutsu_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）　　氏名：井　筒　彩　歌

学 位 論 文 題 目

The insulin-like growth factor (IGF)–IGF-binding protein system in rainbow trout, a model species in aquaculture

（養殖魚モデルとしてのニジマスの
インスリン様成長因子（IGF）–IGF 結合タンパク質系）

第 1 章　序論

魚類の養殖生産は世界的に拡大している。しかし、餌のコストや魚粉の使用が問題となっており、養殖における魚の成長効率化と持続性の担保は重要である。魚類を含む脊椎動物の成長にはインスリン様成長因子 (IGF) -1 が重要な役割を果たしている。IGF-1 は成長ホルモン (GH) の刺激により主に肝臓で合成され、血流を介して標的器官に運ばれ、GH の成長促進作用を仲介する。一方、IGF-1 の活性は IGF 結合タンパク質 (IGFBP) により調節される。サケ科魚類の血中では 3 種の IGFBP が同定されている。IGFBP-1a と-1b は IGF 活性を阻害、IGFBP-2b は促進することで成長を調節すると考えられている。加えて、血中 IGF-1 と 3 種の IGFBP はそれぞれ成長率と正または負の相関を持ち、養殖魚の成長を評価する指標として有用であると考えられる。また、サケ科魚類の血中には IGF-2 や新規に検出された推定 IGFBP-2a も存在し、それらの役割と有用性が注目される。魚類養殖においてこれらを成長や育種のマーカーに用いることで、飼育環境の最適化や育種の効率化に繋がることが期待される。ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) は重要な養殖対象種で、世界中で育種されて多様な系統が作出されている。このような育種魚は、高成長に向けた選抜と野外とは異なる餌量･環境で飼育により、野生魚と成長調節機構が異なることが予想される。実際、これまでの研究で養殖用のニジマス系統においてストレスで誘導される IGFBP-1a と-1b の機能が低下していることを示唆した。本研究はニジマスを養殖魚のモデルとして捉え、血中 IGF-2 と IGFBP-2a の測定を可能にして、これらの生理的役割と成長指標としての有用性を IGF-1 又は IGFBP-2b と共に明らかにすることを目的とした。加えて、本種の育種型と野生型系統の IGF と IGFBP の血中量と絶食への反応性を比較した。

第 2 章　サケ科魚類の IGF-2 の測定系の確立

哺乳類において IGF-1 は個体の成長を促進するが、IGF-2 は発生時に働き出生後の成長には関与しないとされている。一方、魚類では IGF-2 の個体の成長への関与が示唆されている。しかし、魚類の IGF-2 の定量系は以前に二度確立されたにも関わらず現在稼働していない。推察される理由として、測定前の血中 IGF の IGFBP からの分離･抽出の難しさが挙げられる。本章では、抽出法の検討に重点を置き、IGF-2 の測定系を確立した。まず、組換えサクラマス IGF-2 から抗血清とトレーサーを作製・調製し、時間分解蛍光免疫測定系 (TR-FIA) に供した。また、魚類の IGF-1 で用いられている酸エタノール抽出法 (AE 法) についてその改良を試みた。いくつかの改良法を検討した結果、AE 法にスピンカラムによる限外濾過を組み合せた方法が有効であることが明らかとなり、IGF-2 の TR-FIA が確立され

た。本測定を用いて、給餌、絶食および再給餌されたニジマス血清中 IGF-2 量を測定した。血中 IGF-1 量は絶食で減少し、成長率と正の相関を持った。一方、血中 IGF-2 量は絶食に反応せず、成長率との相関も見られなかった。これらのことから、測定系確立により、血中 IGF-2 は IGF-1 とは異なり成長調節への関与と指標としての有用性は低いことが示唆された。

第 3 章　サケ科魚類の IGFBP-2a の測定系の確立

養殖用ニジマス血中では IGFBP-1a および-1b がほとんど検出されないことを報告した。そのため本種では安定的に検出される IGFBP-2b と-2a が成長調節において重要であると考えられる。魚類で IGFBP-2b は IGF-1 の主要な運搬役であり、IGF-1 と同様に正の成長指標と考えられている。同様に IGFBP-2a も候補となることを示唆してきた。本章では IGFBP-2a の TR-FIA の確立を目指し、その生理的役割と成長指標としての有用性を評価した。まず、組換えニジマス IGFBP-2a から抗血清とトレーサーを作製・調製し、TR-FIA に供した。本測定において、抗血清の組換え融合パートナーとの免疫交差性が問題であると考えられたため、吸収操作を行った。この測定系を用いて、1 ヶ月間、給餌、絶食もしくは再給餌されたニジマス（個体標識済み）の血中 IGFBP-2a 量を測定した。結果、血中 IGFBP-2a 量は、IGFBP-2b と同様に絶食により減少し、IGF-1 量と個体の成長率に対し正の相関を示した。以上より、IGFBP-2a も IGF-1 の運搬役として働き、成長促進に関与していると考えられた。また、血中 IGFBP-2a の成長指標としての有用性が示された。

第 4 章　選抜・非選抜ニジマスの成長調節内分泌系の比較

ニジマスは世界中の多様な環境下で選抜育種がされている。通常、養殖魚は飢餓を経験しない比較的安定した条件下で、養殖環境特有のストレス (餌、密度、水温、病気等) を受け成長する。これらの環境下での高成長形質の選抜は、直接もしくは関節的に成長やストレスに関わる遺伝子座に変異を生じさせ得る。そこで、育種型ニジマスでは IGF–IGFBP 系構成要素のうち成長促進型のものは増加し、成長抑制型ものは減少しているという仮説を立てた。それを検証するため、米国アイダホ大学との共同研究により、野生型と高成長の育種型ニジマスを用いた共通環境実験（1 ヶ月間の絶食処理）を実施した。得られた血清中の IGF と IGFBP を TR-FIA もしくはリガンドブロッティングにより測定または半定量した。結果、育種型ニジマスは野生型と比較し、血中 IGF-1、-2 および IGFBP-2a 濃度が高かった。また、予想に反して IGFBP-1a と-1b は検出されたものの、IGFBP-1a は絶食で誘導されず、他のサケ科魚類での先行研究とは異なる反応を示した。育種型ニジマスの IGFBP-1b は給餌群では検出されず、絶食群でも低値であった。よって、育種系統では高い血中 IGF-1, -2 および IGFBP-2a 量が高成長に寄与していると考えられた。一方、育種系統の低い IGFBP-1b 量と反応性は、高成長個体の選抜による間接的な効果であると考えられた。

第 5 章　総合考察

以上、本研究は、サケ科魚類の IGF-2 と IGFBP-2a の血中量測定を可能にした。定量の結果、血中 IGF-2 の成長への関与と指標としての有用性は低いと考えられた。一方、血中 IGFBP-2a の成長調節への関与と指標の有用性は高いと考えられた。本研究はニジマスにおいて、成長指標の候補となる 6 種類のうち 2 種類は育種により低下したことを示唆した上で、その他の 4 種類全て (IGF-1、-2、IGFBP-2a および-2b) の成長指標としての有用性を初めて評価した。結果、ニジマスでは血中 IGF-1、IGFBP-2a および-2b の有用性が示された。このように、養殖魚モデルとしてのニジマスの特性を明らかにし、IGF-1、-2 および IGFBP-2a および IGFBP-1b が選抜育種におけるマーカーになり得ることを提唱した。