

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(生)甲第193号	氏名	山口 明美
学位審査委員	主査	高良 真也	
	副査	長富 潔	
	副査	北村 美江	
	副査	長江 真樹	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>山口 明美氏は1998年3月に大分短期大学園芸学科を卒業し、有明工業高等専門学校に採用され同校教育研究支援センターに所属し教育研究を補佐しながら、自らも生化学分野に興味を持ち、分子生物学的手法を身に付けるとともに、メダカや線虫をモデル生物とした研究を独自に進めてきた。2006年4月長崎大学大学院生産科学研究科博士後期課程に入学し、現在に至っている。同氏は、生産科学研究科に入学以降、環境科学を専攻して所定の単位を修得するとともに、内分泌かく乱化学物質の分野を指向した研究を展開し、それまでの経験を基に女性ホルモン作用のバイオマーカーのサブタイプを区別できる新規評価系を構築し、女性ホルモン様物質の作用機序の解明に向けた研究に従事してきた。その成果を2008年12月に主論文「遺伝子発現を指標にした化学物質の女性ホルモン様作用の体系的研究」として完成させ、審査付き学術雑誌論文2編を付して、長崎大学大学院生産科学研究科教授会に博士(学術)の学位の申請をした。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、2008年12月の定例教授会において論文内容の要旨を検討し、本論文を受理して差し支えないものと認め、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心に論文内容について慎重に審議し、公開論文発表会を実施するとともに、最終試験を行い、論文審査および最終試験の結果を2009年2月の生産科学研究科教授会に報告した。</p> <p>当該論文は、今日的課題である外因性内分泌かく乱化学物質の評価法のうち、エストロゲン様作用に着目して研究が展開されている。エストロゲン様作用のバイオマーカーとして利用されているビテロジェニン(VTG)の誘導能の調査に関して、そのサブタイプを区別しない現行評価法の問題点を指摘したうえで、(第1章)メダカにおける新規エストロゲン様作用評価系の確立と、それを用いたVTG発現制御機構の解明のための基礎的実験をおこなっている。新規エストロゲン様作用評価系は、VTG1、VTG2ならびにエストロゲン受容体(ER) α とER β のそれぞれについて設計した極めて特異的なオリジナルプライマーを用いる定量RT-PCR(QPCR)である。本評価系の確立により、これまで区別されてこなかったVTGならびにERのサブタイプを、明確に区別してその遺伝子発現量を定量することが初めて可能となった。本評価系を用いたd-rR系統オスメダカへのエストラジ</p>			

オール (E2) 曝露実験により、本評価系が8時間程度の比較的短時間で、目的遺伝子の発現変動を抽出可能であることが確認され、有用性が証明されている。(第2章) それぞれ*in vitro*でエストロゲン様作用ならびに抗エストロゲン様作用が報告されている有機フッ素化合物、メナジオン (VitaminK3) を用いた実験により、メダカにおける*in vivo*でのエストロゲン様作用ならびに抗エストロゲン作用を確認している。(第3章、第4章) その過程で、サブタイプを区別した調査により、VTG1とVTG2が異なる発現制御を受けている可能性が示唆された。ER α ならびにER β それぞれに選択的なりガンドを用いた検討により、VTG1の遺伝子発現は主にER α によって制御されているが、VTG2遺伝子はER α の作用にER β の作用が加わることで強く発現が誘導されることが初めて明らかにされている。(第5章) 以上の研究成果は、化学物質のエストロゲン様作用および抗エストロゲン様作用の詳細な評価のための重要な知見であり、化学物質の安全性評価の分野に大きく貢献するのみならず、女性ホルモン受容体ER α 、ER β の機能分担を示唆しており、ここで対象としたVTGが卵生生物の繁殖機構において極めて重要な役割を果たすたんぱく質であることを考えたとき、水産増殖等における繁殖機構の解明に貢献する技術を提供したことにもなる。以上、当該論文は博士学位論文にふさわしい新規性を含んだ内容であり、審査委員会は博士(学術)の学位論文として十分であると判断した。

審査委員会は、本論文は生化学および環境科学の分野において極めて有益な成果を得るとともにその進歩発展に貢献するところが大きく、博士(学術)の学位に値するものとして合格と判定した。