



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	冬眠シリアンハムスターにおける腸粘膜上皮の細胞更新遅滞 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	浅野, 真未
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11837号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59026
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mami_Asano_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（生命科学） 氏 名 浅 野 真 未

審査担当者	主 査	准教授	園 山 慶
	副 査	教 授	有 賀 早 苗
	副 査	教 授	内 藤 哲
	副 査	教 授	綾 部 時 芳

学 位 論 文 題 名

冬眠シリアンハムスターにおける腸粘膜上皮の細胞更新遅滞

博士学位論文審査等の結果について（報告）

腸粘膜上皮は、陰窩・絨毛軸に沿った幹細胞系により生体内で最も速い細胞更新を行う組織であり、その制御破綻がガンの病態形成に関わることが知られているが、制御機構の全貌は明らかになっていない。本論文は、冬眠動物において代謝が著しく低下することに着目し、冬眠動物における腸粘膜上皮の細胞更新が抑制されると予想して、それを実験的に証明するとともに、細胞更新抑制にともなう腸粘膜上皮の構造と機能の変化について解析したものである。

まず、腸粘膜上皮の細胞更新を推定するための新しい方法を確立した。すなわち、二種のチミジンアナログである 5-bromo-2'-deoxyuridine（BrdU）および 5-ethynyl-2'-deoxyuridine（EdU）を一定の時間間隔で実験動物に投与して DNA 合成細胞をパルス標識し、その後、BrdU については免疫染色により、EdU についてはクリックケミストリーにより組織学的に検出し、BrdU 陽性細胞と EdU 陽性細胞との距離を時間で除すことにより上皮細胞の移動速度を推定した。この方法を用いて、人為的に冬眠を誘導したシリアンハムスターにおける腸粘膜上皮の陰窩・絨毛軸に沿った細胞移動速度を推定した結果、活動個体においては $5.9 \mu\text{m/h}$ であったのに対し、冬眠個体においては $0.9 \mu\text{m/h}$ と著明に低下しており、活動個体の 7 倍以上も細胞更新が遅滞していることを明らかにした。

次に、細胞更新が遅滞した結果、細胞寿命の延長にともなって細胞の分化と成熟が進行し、絨毛先端部においては細胞老化に陥っていることを組織学的手法により明らかにした。加えて、細胞の成熟進行と細胞老化に起因すると考えられる上皮細胞の微細構造の変化およびタイトジャンクション関連タンパクの発現パターンの変化を組織学的に見いだし、冬眠における腸粘膜上皮のバリア機能変容の可能性を示唆した。

これを要するに、著者は、冬眠動物における腸粘膜上皮の細胞更新が著しく遅滞するという新知見を得たものであり、細胞更新制御機構の全容解明へ貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。