



|                     |                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 変温性・真社会性齧歯類ハダカデバネズミのクイーンにおける 社会的隔離による褐色脂肪組織の発熱 [論文内容及び審査の要旨]                                                        |
| Author(s)           | 大岩, 祐基                                                                                                              |
| Description         | 配架番号 : 2441                                                                                                         |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                               |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                              |
| Dissertation Number | 甲第13427号                                                                                                            |
| Issue Date          | 2019-03-25                                                                                                          |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/74330">https://hdl.handle.net/2115/74330</a>                                   |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                     |
| File Information    | Yuki_Oiwa_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（医 学）      氏 名   大岩祐基

主査 教授 久住一郎  
審査担当者 副査 教授 田中真樹  
副査 教授 神谷温之  
副査 准教授 志賀 哲

### 学 位 論 文 題 名

変温性・真社会性齧歯類ハダカデバネズミのクイーンにおける社会的隔離による褐色脂肪組織の  
発熱

(Social isolation triggers brown adipose tissue thermogenesis in the queen of the  
poikilothermic and eusocial rodent, the Naked mole-rat)

申請者は、変温性哺乳類における褐色脂肪組織（BAT, Brown adipose tissue）の役割を明らかにするため、特に、変温性・真社会性齧歯類ハダカデバネズミ（NMR, Naked mole-rat）のBATについて研究を行い、メスの繁殖個体（クイーン）における社会的隔離時のBATの発熱を明らかにした。

審査にあたり、副査の田中真樹教授から、BATの制御機構について質問があった。これに対し申請者は、BATの発熱が神経学的に制御されていることが知られており、本研究もその知見をもとに実験を実施したと回答した。また、NMRのBATの発熱能力を評価した実験に関して、ノルアドレナリンを使用した理由と、その濃度の決定方法について質問された。これに対し、過去に行われた研究を参考に研究を実施し、濃度に関しては今回の実験の目的が、NMRのBATのノルアドレナリンに対する感受性を測定することではなく、発熱能力の有無を測定するためであるために、低濃度での詳細な検討は実施しなかったと回答した。加えてPET-CTの実験に関して、陰性対照の必要性について質問があった。これに対して申請者は、実験データのより正確な解釈には、陰性対照があればさらに良かったが、NMRを使用した実験の制約から、より踏み込んだ検討を行えず、今後検討したいと回答した。また、*in vitro*で酸素消費量を測定した実験と、温度プローブによってBATの温度変化を局所的に測定した実験結果を総合すると、NMRのBATがアドレナリンβ3受容体依存的に発熱を行うということが強く示唆されると回答した。

次に、副査の神谷温之教授から、UCP1（Uncoupling protein 1）による熱産生がどのように行われているかという点と、NMRのUCP1における種特異的な変異が、これまでなぜ機能の喪失に関与していると推測されてきたのかと質問があった。申請者はこれに対し、UCP1がミトコンドリアの膜電位を利用して熱を産生することを回答し、その際に脂肪酸や活性酸素が必要であることが明らかになっている一方で、UCP1が熱産生を行う根本的な仕組みは不明であり、今後の研究の進

展が必要であると回答した。また、熱産生に必要なアミノ酸領域が UCP1 で明らかになっており、NMR の UCP1 ではそうした部分をコードする領域の一部に変異が認められているため、これまでは NMR の UCP1 が熱産生能力を失っていると考えられていたと回答した。一方で、今回の実験から NMR の BAT は熱産生能力を有していることが示されたため、NMR の UCP1 も機能的であることが強く示されており、本研究が UCP1 の熱産生にどの領域が重要であるかについて、再考を促す研究であるとも回答した。さらに、隔離を行った NMR クイーンにおける BAT の発熱という今回の発見は、野生下の NMR を考えたときに、どのような意義があるのか、という質問があった。これに対して申請者は、NMR が野生下では数キロメートルにおよぶ広範な巣を地下に作ることから、巣から個体が離れすぎた場合の体温維持に、BAT の発熱が貢献している可能性があるかと回答した。

副査の志賀哲准教授からは、BAT が発熱を行う際になぜ脂肪酸だけでなくグルコースを利用するのか、という質問があった。これに対し申請者は、脂肪酸によって熱産生を誘導できるという研究を紹介したのち、グルコースの取り込みも活発でなければならない理由は、非常に興味深いテーマであり、今後の検討課題にしたいと回答した。

最後に主査の久住一郎教授からは、野生下および飼育環境下でのクイーンとワーカーの行動の違いや、クイーンの妊娠期と非妊娠期の行動の違いについて質問された。これに対し申請者は、クイーンが妊娠期と非妊娠期のどちらの場合にも、ワーカーと同様巣で休息をとり、ワーカーと比べてクイーンが単独でいる傾向をより強く示すわけではないと回答した。また、BAT の発熱と運動能力に関しての実験について、実験条件の検討が不十分であったとは具体的にどういうことか、と質問があった。これに対して申請者は、行動学的実験を行う際には通常十分な学習期間を設けることが必要であるが、その点が不十分であり、今後検討していきたいと回答した。

本論文は、NMR の BAT の発熱およびその役割を明らかにした論文であり、哺乳類の体温制御機構における BAT の新たな一面を明らかにした研究として高く評価される。今後、NMR の真社会性や長寿などのフェノタイプと BAT の関係を明らかにすることで、より一層の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。