HOKKAIDO UNIVERSITY

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	https://hdl.handle.net/2115/74330
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Oiwa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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，ネスト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，ワーカーと同様ネストで休息をとり，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充分な資格を有するものと判定した．