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［全文の要約］
Author(s)	大岩, 祐基
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2441 他
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/2115/74331
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Oiwa_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文 (要約)

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)

２０１９　年　　３　月

北　海　道　大　学

大　岩　祐　基

Yuki Oiwa

学位論文 (要約)

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)

２０１９　年　　３　月

北　海　道　大　学

大　岩　祐　基

Yuki Oiwa

【背景と目的】

褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue, BAT) は，非ふるえ熱産生を行う主要な組織であり，小型の哺乳類や幼若個体の寒冷環境における体温維持のために重要である．近年では，寒冷環境だけでなく，食事や，外敵に遭遇したストレスなどによって, BAT による非ふるえ熱産生が誘導されることも知られている．また BAT の熱産生が糖や脂質の代謝を亢進させることから，肥満や糖尿病の治療を目的として BAT を活性化させる研究も盛んに行われている．一方で BAT は未だ不明な点が多い組織でもある．哺乳類の中には，自発的な熱産生能が低く，恒温機能が非常に弱い種が複数存在することが知られている。興味深いことに，そういった非恒温性哺乳類においても BAT の存在が報告されているが，その役割はこれまで全く不明である．

ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, NMR) は，東アフリカの地下に生息する変温性，真社会性の齧歯類である. NMR は地下に全長 3 km にもおよぶトンネルからなる巣を形成し、その中で数十匹～数百匹の集団でコロニーを形成し、生息する。一つのコロニーは、繁殖を行う 1 匹の雌 (クイーン) と数匹の雄 (キング), 繁殖能力を持たない個体 (ワーカー) からなり，体温が低下した場合に

は，個体が集まりあい体温の低下を防ぐ．これまでに NMR の BAT (NMR-BAT) がノルアドレナリン依存的な熱産生能力をもつことが，個体の酸素消費量を指標に間接的に示されているものの, NMR は寒冷環境で非ふるえ熱産生を誘導できず，環境温度の低下に伴い深部体温が低下することが報告されていた．また，BAT の非ふるえ熱産生誘導に重要な *uncoupling protein 1* (UCP1) に種特異的な遺伝子変異が存在し, UCP1 による非ふるえ熱産生能力が失われている可能性も示唆されていた．これらのことから, NMR-BAT の熱産生能力およびその生理的な役割は，現在までのところ不明であった．

本研究では，寒冷環境下での体温維持とは異なる役割で, NMR-BAT が何らかの役割を果たしている可能性を検討した. NMR をモデルとして，変温性哺乳類における BAT の機能という，これまでに全く未知の知見を明らかにすることを目的とし，（1）NMR-BAT が，非ふるえ熱産生能力を有するのか，次いで (2) NMR-BAT による非ふるえ熱産生が, NMR においてどのような役割を果たすのか，について検討を行った．

【対象と方法】

まず NMR-BAT の熱産生能力を評価するため, NMR-BAT の形態および遺伝子発現を評価した．その後, NMR-BAT 温度を直接測定するために,熱プローブを挿入し，ノルアドレナリン投与後の BAT 温度を測定した．また，ノルアドレナリン投与後の 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose ([^{18}F]FDG) の取り込みを, positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) で評価した．さらに，アドレナリンβ3 受容体阻害薬 SR59230A を用いて, NMR-BAT の熱産生の阻害を検討した．また，サーマルカメラを用いて NMR-BAT の発熱を間接的に評価する系を構築し，寒冷環境下 (20 ºC) での NMR-BAT の熱産生能力を再評価した．

次に, NMR-BAT の役割を検討するため、NMR の行動量に着目し，寒冷環境下 (20 ºC) および非寒冷環境下 (30 ºC) で，ホイールランニング装置を用いて，NMR の行動量が体温に依存するかを評価した．

続いて，社会的隔離と NMR の体温上昇についての検討を行った．非寒冷環境下 (30 ºC) で社会的隔離を行い, NMR の体表温度の変化をサーマルカメラで測定した．また，社会的隔離を行った際の酸素消費量の変化を測定した．その後，社会的隔離による体温上昇と BAT の関係について評価するため，社会的隔離に

よる体温上昇が SR59230A 投与により抑制されるかをサーマルカメラで評価した．また，社会的隔離を行った NMR の尿中コルチゾールを測定した．

【結果】

1. NMR-BAT は熱産生能力を有する

これまでに NMR は頸部に BAT を持つことが報告されていたが，詳細な解析の結果, NMR の頸部には色調の異なる 2 種類の BAT が存在していた．これらを本研究では Light BAT (lBAT) および Dark BAT (dBAT) と名付け解析を行い，特に dBAT における mRNA シーケンスおよび Gene ontology enrichment 解析を実施した結果, dBAT の活発な代謝を示唆する結果が得られた．また，ノルアドレナリン投与後の BAT 温度の上昇と[^{18}F]FDG の取り込みにより, NMR-BAT が熱産生能力を有することが示された．さらに, SR59230A が NMR-BAT の熱産生を阻害したことから, NMR-BAT のアドレナリンβ3 受容体依存的な熱産生能力が明らかになった．

2. NMR-BAT の体温と行動量の関係については，有意な結果を得ることはできなかった．

寒冷環境により低体温にしたNMRと，非寒冷環境のNMRとで，ホイールランニング試験を行った結果，有意な行動量の低下は，少なくとも本実験系では観察できなかった．

3. 社会的隔離は，NMRのクイーンとワーカーに体温上昇を誘導する．

NMRのコロニー内で，他個体から離れた個体は低体温になる一方，社会的隔離をおこなった NMRのクイーンとワーカーでは，体温上昇が認められることが明らかになった．また,体温上昇はクイーンが最も大きく，一方でキングでは体温上昇は認められなかった．

4. 社会的隔離は，クイーンにおいてBAT依存的に体温上昇を誘導する．

社会的隔離による体温上昇は，SR59230Aの投与によりクイーンにおいて抑制された．また，社会的隔離を行ったクイーンの尿中コルチゾールは増加していた．一方で，ワーカーではSR59230Aを投与しても，体温上昇の抑制やコルチゾールの増加は認められなかった．

【考察】

本研究により, NMR-BAT が熱産生能力を有することと, NMR-BAT の熱産生が社会的隔離を受けたクイーンの体温上昇に寄与するということが示された. これまで NMR-BAT の熱産生能力については相反する報告があり，さらに機能については全く不明であった. 本研究の第一の意義は，その点を明らかにしたことである. また，非恒温哺乳類における BAT の役割を直接的に明らかにしたのは，本研究が初めてであり，非恒温哺乳類の BAT は，ただの飾りではなく，非寒冷環境における機能をもつということを示した一例として意義が大きいと考えられる. また，社会的隔離によって直ちに BAT の熱産生が誘導されるという報告はこれまでに他の哺乳類で全く報告されておらず, BAT 研究全般としても新規の知見であると考えられる. BAT の熱産生は，単に体温維持だけでなく，脂質や糖の代謝にも重要な影響を与える. 今後，そうした観点からも NMR-BAT を捉え，新たな知見の開拓に取り組みたい.

【結論】

本研究で，社会的隔離は，変温性・真社会性齧歯類 NMR のクイーンにおいて, BAT 依存的な体温上昇を誘導することが示された. 今後, NMR および他の

非恒温性哺乳類の BAT についても研究を進めることで，これまでに知られていない BAT の新たな役割が，更に明らかになる可能性が考えられる．