HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The long noncoding RNA Neat1 regulates beige cell differentiation upon cold stimulation [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	戸谷, ひかる
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第15797号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92303
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hikaru_Toya_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（臨床薬学）氏　名　　戸谷　ひかる

審査担当者	主　査	教　授	中川　真一
	副　査	教　授	木原　章雄
	副　査	准教授	佐々　貴之
	副　査	講師	米田　宏

学 位 論 文 題 名

The long noncoding RNA Neat1 regulates beige cell differentiation upon cold stimulation
（長鎖ノンコーディング RNA Neat1 によるベージュ細胞分化制御機構に関する研究）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、周囲を囲む膜を持たないにも関わらず特定のタンパク質や核酸が集合して形成されるオルガネラ様の構造体、非膜オルガネラの研究が進展している。これらの構造体は多価の弱い分子間相互作用によって引き起こされる液−液相分離により形成されていると考えられており、細胞機能の調節に重要な役割を果たしている。パラスペックルは典型的な非膜オルガネラの一つであり、長鎖ノンコーディング RNA である Neat1 が骨格として機能していることが知られている。Neat1 がパラスペックルの形成を誘導する機構についてはこれまで詳細な解析が行われ、多くの知見が積み重ねられている。しかし、これらの研究は主に培養細胞株を用いたものであり、パラスペックルの生理機能に関しては、黄体形成不全など限られた知見しか得られていなかった。また、そのような表現型はすべての個体で見られるわけではなく、安定して見られる表現型を見出すことが重要な課題となっていた。

著者はこの課題に取り組むため、Neat1 のノックアウト（KO）マウスを様々な生理的なストレス環境下に置いた。その結果、寒冷刺激下において白色脂肪組織内に分化誘導されるベージュ細胞の分化がほぼすべての Neat1 KO マウスで見られないことを発見した。ベージュ細胞は熱産生を担う細胞であり、恒常的に存在する熱産生細胞である褐色脂肪細胞とともに、体温維持に重要な役割を果たしている。Neat1 KO マウスではベージュ細胞分化に異常が見られた一方、ベージュ細胞と多くの性質を共にする褐色脂肪細胞の分化および寒冷刺激応答には異常が見られなかった。従って、Neat1 は寒冷刺激応答の上流で働いているのではなく、下流のベージュ細胞特異的に機能していることが分かった。また、Neat1 には Neat1_1 と Neat1_2 の２つのアイソフォームが存在するが、Neat1_1 特異的な KO マウスを用いることにより、ベージュ細胞の分化制御には Neat1_2 が特異的に関わっていることが明らかとなった。

さらに Neat1_2 によるベージュ細胞分化の分子メカニズムを明らかにするために、著者は詳細な発現解析を行った。その結果、Neat1_2 の発現がベージュ細胞の前駆細胞である白色脂肪細胞、および脂肪前駆細胞において寒冷刺激後に一過的に上昇し、それに伴いパラスペックルが肥大することも明らかにした。また、公共の単一細胞 RNA シークエンシングデータの再解析を行い、Neat1 は白色脂肪組織内のマクロファージや血管内皮細胞には発現していないことを示している。さらに FACS を用いた解析により、Nea1 KO マウスの白色脂肪細胞

を構成する細胞タイプの比率には異常が見られないことを示し、Neat1 の機能がベージュ細胞を産生する白色脂肪組織の形成に必要なのではなく、その後のベージュ細胞分化誘導のプロセスに必要であることを提唱している。

さらに著者は Neat1 KO マウスと野生型のマウスを用いて RNA シークエンシング解析を行い、Neat1 KO マウスでは特定の遺伝子群の発現が変化すること、また、これらの遺伝子が染色体の特定の領域にクラスターを形成する傾向にあることを明らかにした。これらの発見は、Neat1 が遺伝子発現の空間的組織に重要な影響を与えていることを示しており、そのメカニズムの解明に大きく寄与するものである。

著者の研究は、パラスペックルと Neat1 が環境適応において果たす重要な役割について新たな知見を提供している。これまで知られていた Neat1 KO アウトマウスの表現型は一部の個体でしか見られないものが多く、安定して多くの個体で見られる表現型を同定したことは、今後のパラスペックル研究・非膜オルガネラ研究において非常に重要な意味を持つ。また、一般に、長鎖ノンコーディング RNA の機能を個体レベルで報告した例というのは非常に少なく、新たにその生理機能が明らかとなったことは、長鎖ノンコーディング RNA 研究全体にとっても、非常に重要な進歩といえる。さらに、ベージュ細胞は脂肪を消費しエネルギー代謝を促進する重要な細胞であり、その分化制御機構の解明は、糖尿病や肥満などの代謝性疾患への新たな治療法の開発につながる可能性を秘めている。これらの成果は生命科学分野における重要な進歩であり、著者が北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与されるに足る資格があることを明確に支持する。よって、著者は北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格があると認められる。