

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	山田 新太郎
学位	博士 (農学)
学位記番号	新大院博 (農) 第 214 号
学位授与の日付	令和 3 年 9 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	冬眠の代謝調節機構の解明を目指したシマリスの冬眠における代謝調節因子 AMPK の機能に関する研究

論文審査委員	主査	教授・関島 恒夫
	副査	教授・安東 宏徳
	副査	教授・箕口 秀夫
	副査	准教授・武井 延之

博士論文の要旨

哺乳類における冬眠は、著しく体温や代謝を低下させてエネルギーの消費を抑えることにより、餌条件や気候条件の厳しい冬を乗り越えるための生理現象である。シマリスのような季節的な冬眠を行うような動物では、活動期は冬眠することはできないが、冬眠期には体温は 5°C ほどまで低下し、代謝は 1/100 程度まで低下させることができるようになる。しかしながら、今現在、季節的に代謝調節能が大きく変化する冬眠メカニズムには、わからないことが多い。これまでに、季節的な代謝調節系の変化を調べた知見として、①季節的な代謝調節系の変化がシマリスで発見された冬眠特異的なタンパク質(HP)によって脳で調節されていること、②脳内における摂食調節系が冬眠における代謝調節系の切り替わりに関与していること、などがわかってきている。これらのことから、本研究では、HP が属する C1q ファミリーにより活性が調節され、脳内の摂食中枢で作用することで体の代謝調節を行うとされる、AMP activated-protein Kinase(AMPK)に着目し、AMPK が冬眠の季節的な代謝調節の変化に関与していることを明らかにすることを目的とした。そこで、冬眠における代謝調節系が、シマリスの季節的な冬眠を脳において調節すると考えられている HP のもとで、脳内の AMPK が冬眠において活性化され、全身の代謝調節を行うという仮説のもと、2 章において、活動期と比較して冬眠期にシマリスの脳内において AMPK が活性化することを調べた。次に 3 章において、シマリスにおける季節的な冬眠を調節するとされる HP の機能が欠失し冬眠できない非冬眠タイプと冬眠タイプの季節的な AMPK の変化を比較することで、シマリスの AMPK の季節的な変化が概年リズムによって起こることを検証した。4 章では、冬眠期の脳において起こる AMPK の変化が、冬眠による低体温・低代謝の影響を受けずに、冬眠の調節の下で起こることを冬眠前の冬眠移行期に着目することで検証した。最後に、5 章の総合考察において、上記の内容を総括し、冬眠における季節的に変化する AMPK の機能について論じた。

その結果、2 章では、活動期と冬眠期での比較において、脳を大脳皮質、海馬、小脳、間脳、視床下部の 5 組織に分け比較したところ、ほとんどの脳組織において冬眠期に AMPK の活性が上昇することがわかった。一方、肝臓、腎臓、筋肉、心臓といった末梢組織では、AMPK の活性は活動期から冬眠期にかけて亢進することはなかった。これらのことから冬眠における AMPK は、脳で特異的に活性化し、冬眠の代謝調節に関与する可能性が示唆された。

3章では、活動期と冬眠期での比較を通して、非冬眠シマリスの各組織で、脳組織でも末梢組織でも AMPK の活性に変化が見られなかった。その一方で、冬眠タイプでは、活動期と比較して冬眠期の脳において、特異的に AMPK の活性の亢進が見られた。この結果から、HP 調節の有無と関わりがある冬眠多型間の比較により、冬眠タイプにおいて起こる冬眠期特異的な脳における AMPK の活性化が、HP が関わる冬眠調節系のもとで起きている可能性が示された。

4章では、自然日長条件下において、シマリスの血中 HP 量と体温を基準に活動期、冬眠移行期、および冬眠期の組織サンプリングを行い、脳の部位間で AMPK を比較した。その結果、間脳と視床下部において、活動期と比較して冬眠移行期の段階ですでに AMPK の活性化が亢進し、冬眠移行期から冬眠期にかけてより一層、脳の全体で AMPK の活性化が亢進することが明らかとなった。そのことから、シマリスの脳における AMPK の活性調節は、低体温のもとで起きる変化だけではなく、HP などの冬眠調節系のもとで、冬眠移行期に先駆け起こることが明らかになり、脳において冬眠の代謝調節に深く関わっている可能性が強く示された。

以上から、本論文において、AMPK は冬眠により生じる低体温などの体内環境の変化に依存せずに、概年周期のもとで、間脳や視床下部といった組織において、冬眠前から変化する因子であることが示された。今後は、AMPK と冬眠調節因子である HP などとの直接の関係性や、AMPK 活性化の制御により、人工的に冬眠を誘導させる操作実験を行うことにより、冬眠における AMPK の機能の理解が一層深まると考えられる。

審査結果の要旨

本論文は、AMPK が冬眠に伴う低体温・低代謝といった機能変化で活性化が亢進するだけでなく、冬眠前の段階で、概年リズムのもと活性化が亢進することを世界で初めて示した報告になる。さらに、カニキュレーションによる AMPK 阻害剤の脳内投与により、冬眠が人工的に阻害できることを示し、AMPK の活性化が冬眠調整に深く関わることを明らかにした。これらの結果は、既往の冬眠研究では明らかになっておらず、冬眠調節の理解を大きく前進する成果であり、科学的な新規性および独創性が非常に高いと判断できる。

よって、本論文は博士（農学）の博士論文として十分であると認定した。