

氏 名	吹田 晃享
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6951 号
学位授与の日付	2024 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Mouse embryonic stem cells embody organismal-level cold resistance (マウス系統によって異なる耐寒性が系統別 ES 細胞においても存在する)
論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 寶田剛志 准教授 高橋 賢

学位論文内容の要旨

マウスは飢餓誘導性休眠時に体温が低下する。本研究では、休眠時の低体温がマウスの系統によって異なり、STM2 という近交系マウスで休眠中の体温が特に低く保たれていることを発見した。冬眠動物の組織は冬眠していなくても低温に強いことが知られている。そこで、STM2 系統から樹立したマウス胚性幹細胞 (ES 細胞) を通常よりも低い温度で培養したところ、他の系統由来の ES 細胞と比べて低温に強く、低温環境でも酸化的リン酸化 (OXPHOS) 経路を使った代謝を維持していることがわかった。STM2 由来の肝臓を培養した場合も、低温下で他の系統よりも OXPHOS 経路をより多く利用していることがわかった。本研究はマウスにおいても、個体レベルの休眠表現型を細胞を用いた *in vitro* のセットアップで研究できることを示しており、ヒトを含めた非冬眠動物を冬眠させる人工冬眠の実現に必要な低温耐性の解明に貢献すると期待できる。

論文審査結果の要旨

冬眠中の動物は低体温となり、その組織は耐寒性を示す。冬眠動物の組織は低温耐性を示すが、その分子機構は未解明である。本研究において申請者は、飢餓誘導性休眠に陥るマウスを実験モデルとして用い、飢餓誘導性休眠時の体温低下がマウスの系統によって異なり、近交系 STM2 が他系統 (C57BL/6J、MYS/Mz) に比べ低体温になることを発見した。各系統マウスから樹立した ES 細胞の低温度培養により、STM2 の ES 細胞は他系統の ES 細胞に比べて低温に強く、低温下での酸化的リン酸化経路の代謝活性が、電子伝達鎖複合体 I 非依存的に維持されていることを示した。さらに、STM2 の肝臓は、他系統マウスの肝臓に比べて低温下における酸化的リン酸化経路の代謝活性が高いことを明らかにした。以上の結果より、冬眠生物の個体レベルの表現型が、マウス細胞を用いた *in vitro* 実験系を用いて解析可能であることが示された。本研究は冬眠および休眠のメカニズムと研究アプローチに関する重要な知見を得た価値ある業績であると認める。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。