

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	砂川玄志郎
研究機関名	理化学研究所 生命機能科学研究センター
所属部署名	冬眠生物学研究チーム
役職名	チームリーダー
研究課題名	休眠が惹起する低代謝適応のメカニズムの解明とヒト組織への実装化
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

目標① 組織における低代謝適応の原理解明 昨年度に得られた実験結果から、低代謝状態となっている冬眠様モデルマウスの複数臓器において、低体温とは独立に休眠時に発現が上昇している遺伝子を約 30 個リストアップした。同遺伝子を標的としたノックアウトマウスを、CRISPR/Cas9・gRNA を *Qrfp*(iCre/+) マウスの受精卵にインジェクションすることで作製し、飢餓性休眠と Q 神経誘導性低代謝の休眠表現型を観察している。

目標② 低代謝適応による疾患進行の抑制を検証 本年度は主に急性腎虚血に対して冬眠様状態がどのような影響を及ぼすかの研究をすすめた。胸部血管外科の領域でしばしば行われる大血管置換術において、下半身の血流遮断時間の短縮は重要である。実臨床では血流途絶により最も影響を受けやすい腎臓を保護するために、患者の体温を下げるが低体温は凝固異常や感染増加などの合併症を伴うことから、最適な対策とは言い難い。そこで、冬眠様状態を誘導し全身の代謝を下げながら、体温だけを上昇させた場合に、腎機能の保護効果が得られるか検証した。単純に冬眠様状態を誘導した群では、低体温を誘導した群と同様の腎臓保護効果が得られた。冬眠様状態を誘導したまま体温を正常に維持したグループは、体温を低下させた群と比較して腎障害の程度が軽減した。温かい冬眠であっても臓器・組織の酸素需要が低下したことを示すエビデンスとも言える。

目標③ 低代謝適応機構のヒト組織への実装化 本年度は進展はなかった。目標①の結果を待った上で計画を進めたい。