

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 萩本 繁

論 文 題 目

Expression of neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA stimulated by glucocorticoids is attenuated via NF-κB p65 under ER stress in mouse hypothalamic cultures  
 (マウス視床下部培養にて グルココルチコイドにより刺激される  
 neuropeptide Y と agouti-related protein の mRNA 発現は  
 ER ストレス下において NF-κB p65 を介して減弱される)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

門松 俊治



名古屋大学教授

委員

貝瑞 弘三



名古屋大学教授

委員

高川 信一



名古屋大学教授

指導教授

大石 義之



## 審査結果

## 論文審査の結果の要旨

視床下部におけるグルココルチコイドシグナルはエネルギーバランス制御に重要な役割を果たしており、近年は視床下部の小胞体ストレスもまたエネルギーバランスに影響を及ぼしている可能性が指摘されている。本研究ではマウス視床下部スライスの初代培養を用いて、小胞体ストレス下におけるグルココルチコイドシグナル制御について調査した。その結果、デキサメタゾン投与により摂食亢進ペプチドである neuropeptide Y (NPY) と agouti-related protein (AgRP) の mRNA 発現は有意に亢進したが、小胞体ストレッサーである thapsigargin (TG) 投与によりデキサメタゾン依存性の NPY・AgRP mRNA 増加は有意に抑制された。TG により NF- $\kappa$ B p65 のリン酸化亢進が生じ、NF- $\kappa$ B p65 阻害剤を投与することで TG の NPY・AgRP 発現抑制作用は解除されることが確認された。これらの結果よりグルココルチコイドによる NPY・AgRP の発現増強作用は小胞体ストレス下において NF- $\kappa$ B を介して減弱されることが示され、視床下部において小胞体ストレスと炎症との間にクロストークが存在することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 炎症と摂食・エネルギーバランス制御との関連は数多く研究がなされているが、炎症により摂食は抑制も亢進も来しうるとされる。現時点では炎症の強度・持続時間によりこれらの差異がもたらされるのではと考えられている。一方、小胞体ストレスと摂食との関連を調べた研究では、小胞体ストレスにより過食・体重増加を来すとの報告が比較的多くなされていた。我々の研究結果は、むしろ肥満症ではなく悪液質に相当する病態を示唆するものであり、小胞体ストレスもまた炎症と同様にその程度と持続時間により摂食亢進にも摂食抑制にもなりうることを示唆するものであった。
2. レプチンおよびインスリンはともに視床下部を介してエネルギーバランス制御に重要な役割を果たすホルモンであるが、小胞体ストレスによりそれらのシグナルが抑制されることは実際に我々の実験系でも確認されている。既報においても同様の結果であり、視床下部のみならず肝・筋肉・脂肪組織などにおいてもレプチンおよびインスリンシグナルは小胞体ストレスにより抑制されることが示されている。小胞体ストレスがレプチン・インスリン以外の摂食関連ホルモンに与える影響についてはまだ十分に解明されていない。
3. JNKは視床下部ニューロンにおいて、グルココルチコイド作用を抑制するとの報告がある。視床下部におけるグルココルチコイドシグナルと、NF- $\kappa$ B および JNK以外の炎症性シグナルとの相互作用についてはまだ十分に解明されていない。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	萩本 繁
試験担当者	主査	門脇 健治	貝塚 弘三	監修 吉川

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 本研究結果と実際の病態との関連について
2. 摂食に影響を及ぼすホルモンと小胞体ストレスとの関係について
3. 視床下部にてNF- $\kappa$ B以外の炎症性シグナルがグルココルチコイドシグナルに与える影響について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。