

## 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 東 慶成

論 文 題 目

Activating Transcription Factor 6 $\alpha$  Is Required for the Vasopressin Neuron System to Maintain Water Balance Under Dehydration in Male Mice

(ATF6 $\alpha$  はバゾプレシンニューロンによる脱水下の水分バランス維持に必要である)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委 員

押 田 芽 治 

名古屋大学教授

委 員

相 取 江 元 

名古屋大学教授

委 員

葛 谷 雅 文 

名古屋大学教授

指 導 教 授

大 石 隆 二 

## 論文審査の結果の要旨

Activating transcription factor (ATF) 6 $\alpha$  は BiP 等の小胞体シャペロンを誘導し、細胞の恒常性維持機構である小胞体ストレス応答を活性化する。視索上核のバゾプレシン (AVP)ニューロンでは基礎状態においても BiP の発現を認め、その発現が脱水下で増強することから、AVP 合成における BiP の関与を報告している。今回、BiP の主要なレギュレーターである ATF6 $\alpha$  のノックアウト(KO)マウスを用いて AVP ニューロンにおける ATF6 $\alpha$  の役割を検討した結果、野生型マウスと比較して間歇的脱水による視索上核における BiP mRNA 発現の増加が見られないこと、尿中 AVP が低下し尿量は増加すること、超微形態学的評価にて小胞体が著明に拡張することが明らかになった。





また、家族性中枢性尿崩症(FNDI)マウスとの交配により、FNDI/ATF6 $\alpha$ KO マウスでは間歇的脱水により FNDI マウスと比較し尿量が一層増加すること、小胞体ストレスを軽減するための機構である endoplasmic reticulum-associated compartment (ERAC)の形成が早期に破綻すること、AVP ニューロンの細胞死が加速されることを明らかにした。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 基礎状態では、これまでの報告においても本研究と同様に明らかな表現型を認めていない。一方で、小胞体ストレス誘導剤の腹腔内投与による肝臓の脂肪変性、高脂肪食負荷による膵  $\beta$  細胞機能障害、酸化ストレス誘導剤の腹腔内投与によるドーパミンニューロンの細胞死の誘発等が報告されている。
2. 小胞体ストレスの情報伝達には inositol requiring 1 (IRE1)、PKR-like ER kinase (PERK)に ATF6 を加えた 3 つの主調整器がある。ATF6 $\alpha$ KO マウスの視床下部器官培養を用いた検討において、小胞体ストレス投与により IRE1 の下流にある sXBP1、PERK の下流にある GADD34 等の分子群の mRNA の増加を確認しており、ATF6 以外の調節器による補填機構の存在が示唆された。
3. 電子顕微鏡による超微形態学的評価において FNDI/ATF6 $\alpha$ KO マウスの AVP ニューロンの細胞質には大小様々な空胞が多数存在し、その一部では内部に凝集体が観察された。一方で核の形態は保たれており、FNDI マウスの AVP ニューロンにおける細胞死の形態と同様、のオートファジー関連細胞死を示唆する所見を得た。

本研究により ATF6 $\alpha$  は小胞体シャペロンを介して脱水下の AVP ニューロンにおける小胞体の保全、ERAC の形成・維持や AVP ニューロンの機能保持および細胞生存に寄与し、水分バランス維持において重要な役割を持つことが示された。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	東 慶成
試験担当者	主査 柳 晋治  相 敏元  葛谷 雅文 			
	指導教授 大石 英二 			

## (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. ATF6 $\alpha$  ノックアウトマウスの他の細胞や臓器における表現型について
2. ATF6 $\alpha$  以外の小胞体ストレス調節器について
3. AVP ニューロンにおける細胞死の形態について

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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。