

## 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 卢 文 君

論 文 題 目

Unfolded protein response in hypothalamic cultures of wild-type and ATF6 $\alpha$ -knockout mice

(野生型およびATF6 $\alpha$ 欠損マウスの視床下部器官培養における小胞体ストレス応答)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

押 田 牙 治 

委員

名古屋大学教授

葛 谷 雅 文 

委員

名古屋大学教授

若 林 俊 彦 

指導教授

名古屋大学教授

有 馬 寛 

## 論文審査の結果の要旨

視床下部は体内の様々な恒常性維持を担い、また小胞体ストレスとの関連が近年報告されている。今回、マウス視床下部器官培養を用いて視床下部における小胞体ストレス下での小胞体ストレス応答(UPR)を詳細に検討した。小胞体ストレス誘導剤である Thapsigargin を用いた結果、野生型マウスの視床下部において BiP、spliced XBP1、ATF4 及び CHOP mRNA と小胞体関連分解(ERAD)関連遺伝子である HRD1、EDEM1、HERP1 及び Derlin-3 mRNA の増加を認めた。また UPR の主要な調整器の一つである activating transcription factor (ATF) 6 $\alpha$  のノックアウト(KO)マウスの視床下部では小胞体ストレス存在下において BiP、CHOP 及び ERAD 関連遺伝子の mRNA 増加の減弱と spliced XBP1、ATF4 mRNA の増加の延長を認めた。これらの結果から、マウス視床下部において小胞体ストレスにより UPR の主要な調整器(ATF6 $\alpha$ 、IRE1、PERK)が同様に活性化されること、また ATF6 $\alpha$  が主となって BiP、CHOP 及び ERAD 関連遺伝子の発現を調整してい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. Thapsigargin は小胞体膜上の Ca<sup>2+</sup>-ATPase を非可逆的に阻害する小胞体ストレス誘導剤として広く用いられている。また、主要な小胞体ストレス誘導剤の一つである Tunicamycin を用いた自験例においても、本研究と同様の結果を得ている。
2. ATF6 $\alpha$ KO マウスは基礎状態では明らかな表現型を認めない。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。
3. 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。今回の検討において BiP、CHOP 及び HRD1 等の ERAD 関連分子は主に ATF6 $\alpha$  による調整を受けていること、また主に IRE1 による調整を受けている spliced XBP1 及び PERK による調整を受けている ATF4 の持続的活性化は ATF6 $\alpha$ KO マウスにおける他の UPR 調整器による補填機構の存在を示唆している。

本研究は視床下部における小胞体ストレス存在下での UPR に関する詳細かつ重要な知見を提供した。

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	卢文君
試験担当者	主査		柳日牙 弘	葛谷 雅文
	指導教授		有馬 寛	若林 俊彦
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thapsigargin の作用機序と他の小胞体ストレス誘導剤での検討について</li> <li>2. ATF6<math>\alpha</math> ノックアウトマウスの表現型について</li> <li>3. ATF6<math>\alpha</math> ノックアウトマウスの視床下部における小胞体ストレス応答関連遺伝子ごとの小胞体ストレスに対する反応の相違について</li> </ol>				
<p>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。</p>				