

論文審査の結果の要旨

氏名：齊 藤 一 樹

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：時計遺伝子 **Chrono** の小胞体ストレスによる発現制御の検討および **Chrono** 欠損マウスにおける糖代謝の解析

審査委員：（主 査） 教授 三 木 敏 生

（副 査） 教授 平 井 宗 一 教授 森 岡 一 朗

教授 中 西 一 義

わが国の糖尿病患者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加しており、その大部分をしめるものは2型糖尿病である。近年、概日リズム（サーカディアンリズム）と呼ばれる生理的な日内変動の混乱と糖尿病発症との関連が指摘されている。

サーカディアンリズムの調節は、時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群の発現によって調節されていることが知られており、すでにコア時計遺伝子と糖尿病との関連は示されている。一方、膵β細胞は慢性的な小胞体ストレスにより機能低下をきたし、糖尿病の一因となることも知られている。本研究は、時計遺伝子の一つである **Chrono** のプロモーター領域に、小胞体ストレス応答で誘導される転写因子 **ATF4** の結合部位発現があることから、**Chrono** が小胞体ストレス応答時計遺伝子であると仮説を立て、小胞体ストレスにより **Chrono** が誘導される経路を明らかにした研究と全身性 **Chrono KO** マウスを用いて高脂肪負荷による糖代謝への影響を検討した研究からなる。

申請者は、細胞株と分子生物学的手法を用いて、薬剤誘導性小胞体ストレス応答における **PERK-ATF4-Ciart** というシグナル伝達経路を明らかにした。また、**Chrono** 発現誘導と逆位相の発現が知られているコア時計遺伝子の一つである **Bmal1** の発現は **Chrono** の発現に一致して上昇したことから、小胞体ストレスが時計遺伝子群間の混乱にも影響する可能性も示した。一方、全身性 **Chrono KO** マウスを用いた高脂肪負荷による糖代謝の検討では、耐糖能以外では野生型と比較して有意な差は見られず、機能獲得型のモデルを組み合わせるなどさらなる研究の発展性が示された。

本研究は、サーカディアンリズムと小胞体ストレスの関連が糖尿病発症に関わる可能性を示した新規性の高い研究であり、糖尿病予防や治療につながる社会的にも意義の高いものであると考えられる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 4年 2月 24日