

氏名	高橋 圭
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	ストレスは肝臓の時計遺伝子の日内発現様式を変調させる
論文審査委員	主査 教授 片桐 秀樹 教授 堀内 久徳 教授 宮田 敏男

## 論文内容要旨

ストレスは、視床下部—下垂体—副腎系に代表されるストレス反応系を介して、エネルギー代謝調節に影響を及ぼすことが知られている。グルココルチコイドは、種々の末梢臓器間の時計遺伝子の日内発現リズムを同調させる働きを有している。一方、視床下部—下垂体—副腎系の活性化や、肝臓の時計遺伝子の変調は、代謝性疾患の発症に繋がることが報告されている。しかし、ストレスが肝臓における概日時計の変調を引き起こすかどうかは明らかでない。そこで、本研究ではストレスが肝臓における時計遺伝子や代謝関連遺伝子の日内発現様式に与える影響について、Chronic Mild Stress (CMS) 負荷モデルを用いて検討した。BALB/c マウスでは CMS により血漿コルチコステロン濃度の上昇と日内変動リズムの変調を認め、CMS による視床下部—下垂体—副腎系の活性化が示された。肝臓において、時計遺伝子である *Clock*、*Npas2*、*Bmal1*、*Per1* と *Cry1* の日内発現様式が変調していたが、視床下部視交叉上核においては変調していなかった。さらに、肝臓では *proliferator activated receptor (Ppar) $\alpha$* 、*Ppar $\gamma$ -1*、*Ppar $\gamma$ -coactivator-1 $\alpha$* 、*phosphoenolpyruvate carboxykinase* という糖代謝・脂質代謝関連遺伝子の日内変動様式も変調していた。ところが、視床下部—下垂体—副腎系が CMS によって影響を受けない系統である C57/BL6 マウスでは、同一の CMS を負荷しても血漿コルチコステロンの日内変動は影響を受けず、肝臓における時計遺伝子と代謝関連遺伝子の日内発現様式も変調しなかった。したがって、ストレスは肝臓における時計遺伝子や代謝関連遺伝子の日内発現様式を変調させることが示された。この過程にはグルココルチコイドレベルの上昇 (おそらくは視床下部—下垂体—副腎系の活性化による) が関与していると考えられる。現代のストレス社会において、同様の機構がヒトの代謝性疾患の病態に関与しているかもしれない。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 ..... ストレスは肝臓の時計遺伝子の日内発現様式を変調させる.....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 分子代謝病態学分野.....

学籍番号..... 氏名 ..... 高橋 圭.....

ストレスが多いとされる現代社会において、糖尿病や肥満などの代謝疾患の増加の一因をストレスに求める向きもある。ストレスは、視床下部—下垂体—副腎系に代表されるストレス反応系を介して、エネルギー代謝調節に影響を及ぼすことが知られている。グルココルチコイドは、種々の末梢臓器間の時計遺伝子の日内発現リズムを同調させる働きを有している。一方、シフトワーカーなどの概日リズムの変調が示唆される人たちにこれらの代謝疾患が多いとする報告もあり、視床下部—下垂体—副腎系の活性化や、肝臓の時計遺伝子の変調は、代謝性疾患の発症に繋がるということが報告されている。しかし、ストレスが肝臓における概日時計の変調を引き起こすかどうかは明らかでない。そこで、本研究ではストレスが肝臓における時計遺伝子や代謝関連遺伝子の日内発現様式に与える影響について、Chronic Mild Stress (CMS) 負荷モデルを用いて検討した。

BALB/c マウスでは CMS により血漿コルチコステロン濃度の上昇と日内変動リズムの変調を認め、CMS による視床下部—下垂体—副腎系の活性化が示された。肝臓において、時計遺伝子である *Clock*、*Npas2*、*Bmal1*、*Per1* と *Cry1* の日内発現様式が変調していたが、視床下部視交叉上核においては変調していなかった。さらに、肝臓では *proliferator activated receptor (Ppar)α*、*Pparγ-1*、*Pparγ-coactivator-1α*、*phosphoenolpyruvate carboxykinas* という糖代謝・脂質代謝関連遺伝子の日内変動様式も変調していた。ところが、視床下部—下垂体—副腎系が CMS によって影響を受けない系統である C57/BL6 マウスでは、同一の CMS を負荷しても血漿コルチコステロンの日内変動は影響を受けず、肝臓における時計遺伝子と代謝関連遺伝子の日内発現様式も変調しなかった。したがって、ストレスは肝臓における時計遺伝子や代謝関連遺伝子の日内発現様式を変調させることが示された。この過程にはグルココルチコイドレベルの上昇（おそらくは視床下部—下垂体—副腎系の活性化による）が関与していると考えられる。現代のストレス社会において、同様の機構がヒトの代謝性疾患の病態に関与しているかもしれない。

ストレス社会における肥満・糖尿病・メタボリックシンドロームが注目される中、本研究はその機序の一端を解き明かしたものであり、学位に値するものと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。