HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	鼻粘膜における末梢時計機構の研究 ： 時計遺伝子発現リズムを指標としたアレルギー性鼻炎に対する時間治療法の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	本間, あや
Description	配架番号：2232
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12128号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61733
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Aya_Homma_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　本間　あや

審査担当者	主査	教授　西村　正治
	副査	教授　佐藤　典宏
	副査	教授　清水　宏
	副査	教授　渥美　達也

学 位 論 文 題 名

鼻粘膜における末梢時計機構の研究：時計遺伝子発現リズムを指標としたアレルギー性鼻炎に対する時間治療法の開発
(Circadian clock in the nasal mucosa: Analysis of clock gene expression rhythm to develop the chronotherapy for allergic rhinitis)

アレルギー性鼻炎の症状にはピーク時刻があり、概日時計の関与が示唆される。また、グルコルチコイドはいくつかの末梢時計において、中枢時計の同調因子として知られており、ステロイド点鼻の時刻によっては鼻粘膜のリズムに影響を与える可能性が考えられる。本論文は、時計遺伝子の発光レポーターを用いて、マウス鼻粘膜に安定した末梢時計が存在し、グルココルチコイドにより位相調節されることを示した。また、アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた実験から、鼻粘膜末梢時計のリズムはアレルギー性鼻炎に影響されないことを明らかにした。

学位審査は4名の審査員により非公開で行われ、30分の申請者の発表後、審査員による質疑応答が約30分行われた。質疑応答では、まず副査の佐藤典宏教授より促進系および抑制系の時計遺伝子の生理学的役割に関する質問があり、申請者は、促進系の時計遺伝子産物が抑制系時計遺伝子の転写を促進し、合成されたタンパク質が促進系の転写因子活性を抑制することでフィードバックループが形成され約24時間の概日リズムが細胞内で形成されると回答した。また、リズムの位相変位が体に悪影響を及ぼすか否かについて質問があった。申請者は、明暗サイクル等の外的環境に同調するための位相変位は環境適応のために必要であるが、中枢時計のリズムから解離した位相に末梢時計が変位することで内的脱同調を来たすと機能障害のリスクが高まる可能性について、先行研究を引用し回答した。次に副査の清水宏教授より、末梢時計によりリズム周期が異なる生理的意義について質問があり、申請者は、生理的意義は不明であるが、周期の差異は各臓器の機能に関連する可能性が論じられていると回答した。また、鼻粘膜では神経性とホルモンのどちらが優位な同調因子であるかとの質問があった。申請者は、神経性とホルモンのどちらが優位であるかは臓器により異なるが、鼻粘膜に関しては現時点で不明であり、後鼻神経切断やカテコラミン投与による実験を通して解明したいと回答した。続いて副査の渥美達也教授より、アレルギー性鼻炎症状の概日リズムの最大の要因について質問があった。申請者は、グル

ココルチコイドやカテコラミンの概日リズムの他に、肥満細胞脱顆粒反応の概日リズムに関する先行研究を引用して、鼻粘膜の抗原反応性の概日リズムの可能性を示唆したが、要因が多数存在し、互いに影響しあっており最大要因の同定は困難と回答した。また、ステロイドパスルによる概日リズム変化について質問があった。申請者は、臨床報告例に関する知見はないものの、動物実験からは生理機能の概日リズムがステロイド投与時刻に同期するため、投与時刻によっては内的脱同調を来しうると回答した。さらに、鼻粘膜に末梢時計が存在する生理的意義についての質問があった。申請者は、現時点において生理的意義は不明であるものの、外界刺激からの予防が必要となる活動期には粘液の分泌やサイトカインの活性化により生体防御活性を上昇させ、休息期には細胞修復を行うなど、鼻粘膜の生理機能維持に作用している可能性について説明した。最後に主査の西村正治教授より、末梢時計と末梢組織における機能の関連性および、時計遺伝子の役割に関する質問があった。申請者は、末梢時計が末梢組織における分泌・代謝等の生理機能のリズムを調整しており、さらに時計遺伝子の発現抑制により癌化が促進されることから、癌抑制遺伝子としての機能もあると回答した。次に、アレルギー性鼻炎モデルにおいて抗原暴露時刻による症状比較を行った意図に関する質問があった。申請者は、鼻粘膜における抗原にたいする炎症反応性の概日リズムに関する検証を試みており、現在実験途中である旨を説明した。また、副査の佐藤典宏教授より今後の展望における臨床研究において、対象者の適切な抽出法に関する助言を、さらに主査の西村正治教授より外界環境の変化によって概日リズムを変位させた状況下での薬物投与といった具体的な実験方法の助言があった。申請者は今後の励みとして課題に取り組む志を示した。

本論文は、鼻粘膜末梢時計の存在を明らかにし、その概日リズムがグルココルチコイドにより位相依存性に位相調節されることから、ステロイド点鼻薬の至適時刻の解明に道筋をつけた点で高く評価される。時間治療法として有効性を検証するまでには多くの課題が残るものの、今後の臨床研究への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。