

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 山形 聡
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 今泉 忠淳 副 査 中澤 満
(論文題目) Regulation of corticotropin-releasing factor and urocortin 2/3 mRNA by leptin in hypothalamic N39 cells (視床下部 N39 細胞におけるレプチンによる CRF 及び urocortin 2/3 遺伝子発現の調節作用)	
(論文審査の要旨) Corticotropin-releasing factor (CRF) やそのファミリーペプチドである urocortin (Ucn) 1-3 は、視床下部で産生され生体内でストレス反応、摂食抑制およびエネルギー代謝に関与している。一方、レプチンは白色脂肪細胞から分泌されるホルモんで、レプチン受容体 (Ob-R) に結合した後、摂食抑制やエネルギー消費作用を発揮する。しかしながら、視床下部におけるレプチンの働きは未だ明らかでないことが多く、レプチンの視床下部における CRF や Ucn2/3 遺伝子発現への直接作用は不明である。本研究では、不死化されたマウス視床下部細胞 (N39 細胞) を用いてレプチンによる CRF、Ucn2/3 及び Ob-R 遺伝子発現への影響を解析した。 結果は以下のとおりであった。 1. N39 細胞において、Ob-R 遺伝子スプライシングバリエーションである Ob-Ra および Ob-Rb mRNA の発現を認めた。 2. レプチンは STAT3 のリン酸化を促進し、これは JAK 阻害剤により抑制された。 3. CRF mRNA レベルはレプチン添加後 2 時間で約 2 倍に増加し、Ucn2/3 mRNA は添加後 2 時間でそれぞれ約 1.5 倍、1.4 倍に増加した。また、Ob-Rb mRNA はレプチン添加後 6 時間で約 1.4 倍に増加した。 4. 上記レプチンによる遺伝子発現誘導は、いずれも JAK 阻害剤の前投与によってその効果が抑制された。 本研究は、マウス視床下部 N39 細胞においてレプチンが JAK-STAT3 経路の活性化を介して CRF および Ucn2/3 mRNA レベルを増加することをはじめて明らかにし、レプチンが視床下部においてこれら遺伝子の発現誘導を介してストレス応答や摂食制御に関わることを示唆した新規性の高い論文であり、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Peptides 50(2013) 1-7 に掲載