

(表面)

高濱 和弘 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Identification of a novel gene related to sleep and nutrition
(栄養と睡眠を繋ぐ遺伝子の同定)

睡眠は様々な生物種間で保存されている行動様式である。近年の研究から、睡眠制御は代謝や加齢に密接に関係していることが示唆されている。食事状況は睡眠や加齢に影響を及ぼすが、栄養に依存した睡眠制御の分子機構は未解明である。このような高次生命現象の分子機構解明には遺伝学的アプローチが有効である。高濱氏はショウジョウバエを用いた遺伝学的解析によって、関与因子の同定とその機能解析を行った。まず、所属研究室で単離され不眠の表現型を示す *fumin* (*fmn*) 変異体が、高カロリー食の飼育環境で表現型が重篤化し、さらに短命となることを見いだした。さらに、高カロリー飼育下において頭部で発現変動する遺伝子をマイクロアレイによって探索し、候補因子について RNA 干渉法を用いた個体レベルの機能解析を行った。その結果、代謝関連因子の一つ c-Jun N-terminal kinase (JNK) が睡眠と寿命の調節に重要な役割を果たすことが明らかとなった。JNK をすべての神経細胞でノックダウンした個体では、睡眠の基本的な制御メカニズムは正常であったが、睡眠と寿命の減少が見られた。しかし、この個体では高カロリー食飼育下での睡眠減少が起こらないことから、代謝と睡眠の関係を探るために JNK の必要部位の同定を試みた。JNK は代謝と寿命を制御するインスリン系に関与するが、JNK をインスリン産生細胞特異的にノックダウンしても異常は見られず、睡眠調節に関わる脳キノコ体 (mushroom body) でノックダウンすると、睡眠に有意な影響が認められた。以上の結果から、JNK は代謝シグナルを介した経路とキノコ体の神経細胞による経路によって睡眠を調節している可能性が示唆された。

審査では、*fmn* 変異と JNK の関係、高カロリーによるストレス因子との関連、発生期の異常について、他の MAP キナーゼ経路の関与と影響、JNK 阻害個体の形態的異常、飢餓状態での症状、他の生物種を含めた睡眠・寿命研究における位置づけ、インスリン産生細胞の特殊性、JNK の下流因子へのアプローチ、高栄養と寿命に関する定説との整合性など、多数の質問が出されたが、おおむね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、睡眠、代謝、寿命の3つの生命現象の接点に位置する因子として JNK を同定し、その機能の一端を明らかにしたものであり、睡眠制御の分子機構解明にむけて重要な手がかりを示したという点で、学位論文にふさわしい意義ある研究と評価された。

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋 村 健 児

(裏面)

審査結果

学位申請者名：高濱 和弘

分野名またはコース名：多能性幹細胞学

学位論文題名：

Identification of a novel gene related to sleep and nutrition
(栄養と睡眠を繋ぐ遺伝子の同定)

指導： 糸 昭苑 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年 2月10日

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋村健児

審査委員 法医学担当教授

西谷陽子

審査委員 分子細胞制御学担当教授

小椋光

審査委員 神経分化学担当教授

田中芝明