

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 小野大輔

主査 渡邊雅彦教授
審査担当者 副査 三輪聡一教授
副査 吉岡充弘教授
副査 本間さと教授

学 位 論 文 題 名

Roles of CRYPTOCHROME in the circadian organization of the central clock in the suprachiasmatic nucleus

(視交叉上核概日リズム発振における時計遺伝子 CRYPTOCHROME の役割)

本研究は、ルシフェラーゼレポーターを導入した *Cry1⁺/Cry2⁻* マウスの培養視交叉上核を用い、CRY1/CRY2 の概日リズム発振における役割を検討した。その結果、*Cry1⁺/Cry2⁻* 成獣マウスの視交叉上核組織では、個々の細胞の時計遺伝子発現に概日リズムが存在するが脱同調していること、新生児の PER2 と神経発火リズムには同期したリズムが存在し、生後3週頃に同調が消失することが分かった。本研究結果から、細胞内リズム発振に CRY は不要であるが細胞間リズム同期に必須であること、新生児期には CRY に依存しないリズム同期が存在し、CRY は生後発達に伴う中枢時計機構の形成に必須の因子であることが明らかとなった。

審査会においては、副査の三輪教授よりルシフェラーゼレポーターが内因性リズムを正しく反映しているかどうか、と PER1, PER2, CRY のタンパク機能と下流のメカニズムについて、副査の吉岡教授から、神経発火は、外からの入力を遮断していない計測法では、外因性信号をより反映する可能性について、副査の本間教授からは成長過程で CRY が必要になる機序とその解明の方策について質問があり、申請者は、いずれも適切に回答した。最後に、主査の渡邊教授より、学位論文として研究の構成が分かりにくく、図や実験方法・解析方法の説明が不十分であるので、修正を行うようにとの指摘があった。

本研究の成果は、発達過程で概日リズム発振の中枢機構が質的に大きく変化し、従来の時計遺伝子転写翻訳フィードバックループ仮説によらない視交叉上核内リズム発振メカニズムが存在することを、細胞、組織、個体の各レベルの検討により明らかにした点で意義がある。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十分な資格を有するものと判定した。