

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 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、グルココルチコイドはいくつかの末梢時計において中枢時計による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ある。本論文は、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た。質疑応答では、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役割、位相変位の体に及ぼす影響について、続いて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ことの生理的意義および、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について、さらに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要因、ステロイドパルスによる概日リズム変化の知見、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。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知見、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。申請者はいずれの質問に対しても、今回の研究結果を踏まえ、先行研究結果を引用して適切に回答した。

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、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十分な資格を有するものと判定した。