

甲 第 号

正 畠 良 悟 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第	号	氏 名	正 畠 良 悟
論文審査担当者	委員長		教 授	吉 川 正 英
	委 員		教 授	石 井 均
	委 員		教 授	杉 江 和 馬
	(指導教員)			

主論文

Up-regulation of *POMC* and *CART* mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells

間歇的低酸素はヒト神経細胞において GATA 転写因子を介して *POMC* と *CART* の mRNA を増加させる

Ryogo Shobatake, Ken Takasawa, Hiroyo Ota,

Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi,

Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Tomoko Uchiyama, Mai Makino,

Kazuma Sugie, Shin Takasawa, Satoshi Ueno

正畠良悟、高澤 建、太田 浩世、広中 安佐子、山内 晶世、

土田 澄代、内山 智子、牧野 舞、杉江 和馬、高沢 伸、上野 聡

The International Journal of Biochemistry & Cell Biology

95 巻, 100-107 頁

2018 年 2 月発行

論文審査の要旨

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome: SAS) は、疫学研究で、肥満、糖尿病、高血圧、脳卒中、認知症など多くの疾患と強い関連が示されている。とりわけ、肥満は、高血糖、高血圧と共にメタボリック症候群として認識されており、社会的関心が高まっている。肥満による SAS 発症のメカニズムについては、頸部周囲の脂肪蓄積による上気道閉塞という解剖学的原因が考えられてきた。一方、SAS と患者体重の関係は十分には解明されていなかった。

本研究は、SAS の基礎病態と考えられる間歇的低酸素 (Intermittent Hypoxia: IH) が食欲調節に与える影響について着目し、*in vitro* で IH がヒト神経細胞の食欲調節に関する遺伝子発現を検討した。その結果、ヒト神経細胞では IH により食欲抑制性ペプチドである POMC と CART の mRNA が転写因子 GATA2 と GATA3 を介して転写レベルで有意に増加することを世界で初めて明らかにした。従って SAS 患者では、POMC と CART の転写活性化により食欲が抑制される可能性が示唆された。

本研究の結果は、遺伝情報病態学での研究成果として、博士 (医学) の学位に値すると評価できる。IH が全身に与える影響について、十分に解明されていない点も多く、今後のさらなる展開と神経科学、臨床神経学への応用が期待される。

参 考 論 文

1. Statins decrease vascular epithelial growth factor expression via down-regulation of receptor for advanced glycation end-products.

Hiroki Tsujinaka, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Ryogo Shobatake, Mai Makino, Naonori Masuda, Hiromasa Hirai, Shin Takasawa, and Nahoko Ogata. *Heliyon* 3:e00401, 2017

2. Reg gene expression in periosteum after fracture and its in vitro induction triggered by IL-6

Yasuaki Tohma, Yoshiko Dohi, Ryogo Shobatake, Tomoko Uchiyama, Maiko Takeda, Shin Takasawa, Yasuhito Tanaka, and Hajime Ohgushi.
Int. J. Mol. Sci. 18:2257, 2017

3. Up-regulation of selenoprotein P and HIP/PAP mRNAs in hepatocytes by intermittent hypoxia via down-regulation of miR-203

Tomoko Uchiyama, Hiroyo Ota, Asako Itaya-Hironaka, Ryogo Shobatake, Akiyo Yamauchi, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Mai Makino, Hiroshi Kimura, Maiko Takeda, Chiho Obayashi, and Shin Takasawa.
Biochem. Biophys. Rep. 11:130-137, 2017

4. Expression of REG family genes in human inflammatory bowel diseases and its regulation.

Chikatsugu Tsuchida, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Maiko Takeda, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Masayasu Misu, Tomoko Uchiyama, Ryogo Shobatake, Mai Makino, Irma Pujol-Autonell, Marta Vives-Pi, Chiho Ohbayashi,

and Shin Takasawa.

Biochem. Biophys. Rep. 12:198-205, 2017

5. Effect of resveratrol on cancer progression through the REG III expression pathway in head and neck cancer cells

Shinji Mikami, Ichiro Ota, Takashi Masui, Asako Itaya-Hironaka, Ryogo Shobatake, Hideyuki Okamoto, Shin Takasawa, and Tadashi Kitahara.

Int. J. Oncol. 49:1553-1560, 2016

6. Anti-Cytosolic 5' -Nucleotidase 1A (cN1A) Positivity in Muscle is Helpful in the Diagnosis of Sporadic Inclusion Body Myositis: A study of 35 Japanese Patients

Nobuyuki Eura, Kazuma Sugie, Kaoru Kinugawa, Hitoki Nanaura, Hiroya Ohara, Naoki Iwasa, Ryogo Shobatake, Takao Kiriya, Tesseki Izumi, Hiroshi Kataoka, and Satoshi Ueno.

J. Neurol. Neurosci. 7:5 doi:10.21767/2171-6625.1000155, 2016

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに
の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 5 月 25 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川正英

学位審査委員

糖尿病学

教授 石井均

学位審査委員（指導教員）

遺伝情報病態学

教授 杉江和馬