

氏名	細谷 武史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5218 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Regulatory role of BMP-9 in steroidogenesis by rat ovarian granulosa cells (BMP-9による卵巣ステロイド合成調節機序の解析)
論文審査委員	教授 平松祐司 教授 大内淑代 教授 竹居孝二

学位論文内容の要旨

骨形成蛋白 BMP (bone morphogenetic protein) は卵巣に発現し顆粒膜細胞でのステロイド合成を調節している。BMP 分子の中で、BMP-9 は血中に ng 単位という高濃度で循環血液中に存在し、主に肝臓や造血組織、骨・軟部組織に発現する。しかしながら、BMP-9 の卵巣での作用は知られていない。本研究ではラット顆粒膜初代培養細胞を用いて、BMP-9 による卵巣ステロイド産生に対する影響を解析した。その結果として、BMP-9 は FSH により誘導された顆粒膜細胞でのプロゲステロン合成を濃度反応性に抑制すること、この作用は卵母細胞により影響を受けないこと、また BMP-9 が FSH による cAMP 合成をプロゲステロン同様に濃度反応性に抑制し、FSH により誘導されるステロイド合成酵素 (StAR・P450_{scc}・3βHSD) および FSHR の mRNA レベルを抑制すること、細胞内シグナル伝達として Smad1/5/8 のリン酸化を介することが明らかとなった。さらに、BMP 受容体およびシグナル阻害の検討から、顆粒膜細胞での BMP-9 受容体として ALK-1/BMPRII が機能することが示された。以上より、BMP-9 は卵巣に存在する他の BMP と同様に黄体化抑制因子として作動することが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、骨形成蛋白 BMP(bone morphogenetic protein)のうち、最も多い BMP-9 の卵巣ステロイド合成調節機序につき検討した研究である。

ラット顆粒膜初代培養細胞系を用い、1) BMP-9 は FSH により誘導された顆粒膜細胞でのプロゲステロン合成を濃度依存性に抑制すること、2) この作用は卵母細胞により影響を受けないこと、3) BMP-9 が FSH による cAMP 合成も濃度依存性に抑制すること、4) FSH により誘導されるステロイド合成酵素 (StAR,P450_{scc},3βHSD) および FSHR の mRNA レベルを抑制すること、5) 細胞内シグナル伝達として Smad1/5/8 のリン酸化を介すること、6) BMP 受容体およびシグナル阻害の検討から顆粒膜細胞での BMP-9 受容体として ALK-1/BMPRII が機能することを報告している。

本研究は、BMP-9 が黄体化抑制因子として働くことを証明した最初の論文であり、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。