

氏名	当真貴志雄
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 5391 号
学位授与の日付	平成28年 6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	BMP-6 modulates somatostatin effects on luteinizing hormone production by gonadotrope cells (下垂体ゴナドトロピン分泌に対するソマトスタチン作用と BMP-6の影響)
論文審査委員	教授 平松 祐司 教授 大内 淑代 准教授 山田 浩司

学位論文内容の要旨

下垂体からの Gonadotropin (Gn) 分泌には、視床下部 Gn 放出因子 (GnRH) とともに下垂体の局所因子の作用が関与している。今回、我々は GnRH 誘導性の Luteinizing hormone (LH) 分泌に着目し、BMP-6 と Somatostatin analog (SSA) の相互作用についてマウス下垂体ゴナドトロフ細胞 ($L\beta T2$ 細胞) を用いて検討した。SSA として octreotide と pasireotide で処理したところ GnRH 誘導性の LH 分泌が抑制された。BMP-6 は単独で LH 分泌に影響を与えなかったが、BMP-6 存在下では SSA による GnRH 誘導性の LH の抑制作用が増強され、この機序として BMP-6 による SSTR5 の増加が関与することが示された。また、GnRH 刺激による LH mRNA の発現は、MAPK 経路 (ERK・P38・JNK) いずれの阻害でも抑制され LH 分泌に個別に関わっていると考えられた。GnRH による MAPK リン酸化は SSA により主に ERK 活性化が抑制され、SSA 特に pasireotide は ERK を制御して LH 分泌を減弱すると考えられた。一方、BMP-6 による Smad1/5/8 リン酸化も SSA により減弱し Smad6/7 の発現を増強することから、SSA は GnRH と BMP-6 の両シグナルに拮抗することが示された。以上より、ゴナドトロフ細胞において SSA は GnRH 誘導性の LH 分泌を抑制するが下垂体 BMP は SSA の反応性に影響する事で LH 分泌を調整していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、マウス下垂体ゴナドトロフ細胞 ($L\beta T2$ 細胞) を用い、Luteinizing Hormone (LH) 分泌メカニズムにつき研究したものである。今回は、従来から知られている視床下部 Gn 放出因子 (GnRH) に関係する下垂体の局所因子として BMP-6 と Somatostatin analog (SSA) に注目し検討している。その結果、SSA により GnRH 誘導性 LH 分泌は抑制され、その作用は BMP-6 存在下でより顕著になることを報告している。そのメカニズム解明のため MAPK 経路の ERK, P38, JNK を検討し、いずれの阻害でも抑制が起こり LH 分泌に個別に関与することを証明し、更に GnRH による MAPK リン酸化のメカニズムも詳細に検討している。これらの検討により、SSA は GnRH 誘導性の LH 分泌を抑制するが、下垂体 BMP は SSA の反応性に影響することで LH 分泌を調整しているという重要な知見を見いだしている。

本研究は、下垂体腺腫のあたらしい治療、さらには排卵のメカニズム解明等にも発展する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。