

氏名	越智 可奈子
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5639号
学位授与の日付	平成29年12月27日 医歯薬学総合研究科
学位授与の要件	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 melatonin and BMP-4 in prolactin production by rat pituitary lactotrope GH3 cells (メラトニンによる下垂体プロラクチン分泌調節メカニズムの研究)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 松井秀樹 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

Melatonin は概日リズムの調節・免疫制御・抗酸化作用をもつ。一方、プロラクチン (PRL) は下垂体前葉より分泌される授乳や妊娠に関連したホルモンであり、日内変動を伴うがその調節機序は不明である。今回、BMP-4 活性に着目し、melatonin による PRL 分泌への影響を rat 下垂体 lactotrope 細胞 (GH3) を用いて検討した。下垂体に発現する BMP-4 は、lactotrope 細胞では PRL 分泌の増加を促す。GH3 には melatonin 受容体 (MT) のうち MT1 < MT2 の発現を認め、melatonin 及び MT agonist : ramelteon による MT 活性化により、基礎および forskolin (FSK) 誘導性の PRL 分泌・PRL mRNA レベルを濃度反応性に抑制した。この PRL 抑制作用は MT antagonist : luzindole により解除されることから、MT を介する作用であることが示唆された。MT 作用は BMP-4 による Smad リン酸化及び BMP 標的遺伝子 Id-1 の転写を減弱して PRL 発現を抑制し、一方で BMP-4 は MT2 の発現レベルを増加した。また、melatonin は基礎および FSK・BMP-4 誘導性の cAMP 合成を抑制し、FSK による ERK の活性化も抑制した。MAPK シグナルの抑制実験の結果を踏まえ、melatonin は BMP-4 活性の抑制、cAMP-PKA と ERK 経路の主に 3 つの抑制により PRL 分泌を制御する新たな調節機序が明らかとなった。

論文審査結果の要旨

申請者らは概日リズム調節ホルモンであるメラトニンが骨形成蛋白(BMP-4)を介して ACTH 分泌を抑制していることを見出している。

本研究では、プロラクチン(PRL)産生細胞での BMP-4 発現亢進に着目しプロラクチン(PRL)産生細胞におけるメラトニンの PRL 産生への影響をラット下垂体 lactotrope 細胞を用いて検討した。メラトニンがメラトニン受容体 MT-2 を介して、forskolin 誘導性 cAMP 合成, ERK 経路の抑制, BMP-4 による Smad リン酸化の抑制により, PRL 分泌を抑制することを見出した。

委員からは、メラトニン受容体発現、機能を確認すべきとの指摘、生理的条件下でのメラトニンの PRL 産生への影響も検討して欲しい、PRL 産生腫瘍がドパミンアゴニスト耐性となったモデルを確立してメラトニンの効果をみる研究を期待するとのコメントがあった。

本研究は、現行薬耐性となった PRL 産生腫瘍に対してメラトニンが新たな治療薬となる可能性を示すものとして臨床的に意義深く価値の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。