

氏名	長谷川 徹
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5677号
学位授与の日付	平成30年3月23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	A regulatory role of androgen in ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells (アンドロゲン過剰が卵巣ステロイド合成系に与える影響とその機序の検討)
論文審査委員	教授 和田 淳 教授 那須保友 教授 難波祐三郎

### 学位論文内容の要旨

卵巣におけるアンドロゲンおよびインスリン様成長因子(IGF)-I作用の過剰は、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態に寄与するが、その機序は不明である。我々はラット顆粒膜細胞を用いて、卵巣ステロイド合成の調節におけるアンドロゲンの影響とその機序について検討した。顆粒膜細胞の初代培養において、ジヒドロテストステロン(DHT)を用いた高濃度アンドロゲン処理により、FSHとIGF-I存在下で誘導される黄体ホルモン(P4)合成は増強したが、エストロゲン合成には影響を及ぼさなかった。この結果に一致し、P4合成酵素 mRNAの発現量とcAMP合成もDHT処理により増幅することが明らかとなった。

アンドロゲン過剰がP4産生を増加する機序として、P4抑制的に作動するBMPへの影響に着目したところ、DHTがIGF-I存在下でBMPシグナルであるSmad1/5/8リン酸化・Id-1転写を抑制すること、またBMP受容体の発現を抑制し、抑制性Smadの発現を増強することが明らかとなった。さらに、IGF-IがARの発現を増強する一方、アンドロゲンがIGF-IRの発現を抑制する調節系の存在が示された。

以上より、アンドロゲン過剰がIGF-Iと相互作用して、顆粒膜細胞の内因性BMPシグナルを制御し、P4産生を促すことが明らかとなった。この機序は、PCOS卵巣の卵巣ステロイド合成異常に潜在する分子病態の一部である可能性がある。

### 論文審査結果の要旨

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者においては、インスリン抵抗性と血清インスリン濃度の上昇が特徴であるが、卵巣局所でのインスリン様成長因子(IGF)-I活性を増強し、莖膜細胞でのアンドロゲン合成が上昇する。また骨形成タンパク質(BMP)系は卵巣刺激ホルモン(FSH)による黄体ホルモン合成を抑制し、PCOS患者の卵巣から分離されるヒト顆粒膜細胞のBMP-6発現が上昇している。

本研究では、ラット顆粒膜細胞初代培養系を用いて、アンドロゲン過剰がBMP-6作用を抑制することで、FSHとIGF-Iによって誘導されるプロゲステロン産生を促進することが明らかになった。発育卵巣における卵巣ステロイド合成のファインチューニングにおいてアンドロゲン・IGF-I・BMPシステムのバランスが重要であることが示された。

委員からは、PCOSの治療ターゲットとしてそれぞれの因子の重要性について質問があった。本研究者はFSH、アンドロゲン受容体、BMPシステム、IGF-Iについて治療ターゲットとしての意義やその可能性について展望を具体的に回答した。

本研究は、PCOSの病態と治療ターゲットとしてのアンドロゲン・IGF-I・BMPシステムの意義について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。