

氏名	西山 悠紀
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5686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	Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells (インクレチンによる卵巣ステロイド合成への影響とその機序の検討)
論文審査委員	教授 増山 寿 教授 竹居孝二 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

インクレチン (GIP, GLP-1) は多数の膵外作用を有するが、卵巣局所における作用は未だ十分明らかでない。今回、卵巣局所因子として卵巣ステロイド産生や細胞分化増殖を調節する BMP に着目し、インクレチンが卵巣ステロイド合成に与える影響についてラット卵巣顆粒膜細胞の初代培養系を用いて検討した。BMP は共通して顆粒膜細胞における FSH 誘導性 Progesterone 産生を抑制する。ラット卵巣では GIP, GLP-1 受容体の発現を認め、GIP, GLP-1 はともに FSH 誘導性 Progesterone 産生を抑制したが、Estradiol 産生には影響を与えなかった。また GIP, GLP-1 は FSH 誘導性の StAR, P450scc, 3βHSD を含む Progesterone 合成酵素の mRNA レベルと cAMP 合成を抑制した。Progesterone 抑制作用は GIP でより強く認められ、GIP は BMP-6 誘導性の Smad1/5/8 リン酸化及び標的遺伝子 Id-1 の mRNA レベルを増強すること、その機序として BMP-I 型受容体の発現増強 (ALK-3,6) 及び抑制性 Smad6 の発現抑制が関与することが示された。以上より、卵巣ステロイド産生におけるインクレチンと卵巣 BMP システムの新たな機能連関の存在が明らかとなった。今後多嚢胞性卵巣症候群などの卵巣機能障害への治療応用も期待される。

論文審査結果の要旨

インクレチン (GIP, GLP-1) は膵臓からインスリン分泌を促進する消化管ホルモンであり、多彩な膵外作用を有する。多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) では高アンドロゲン血症や排卵障害にインスリン抵抗性が関与することが知られている。PCOS 患者でインクレチン分泌パターンに変化を認め病態への関与が示唆されるが、卵巣局所での作用は解明されていない。

本研究では、インクレチン受容体が卵巣顆粒膜細胞に発現しており、インクレチンは少なくとも一部は内因性の BMP-6 受容体シグナルの増強を介して FSH 誘導性のプロゲステロン産生を抑制することが示された。

委員からは、細胞内シグナルの検討が不十分であることや PCOS の病態は LH 過剰刺激による顆粒膜細胞でのアンドロゲン産生増加であることなど指摘があった。本研究者は検討が足りていない部分の説明と卵巣機能障害への治療応用について回答した。

本研究は、卵巣におけるインクレチン・BMP・FSH の新たな機能連関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。