

氏名	岩田 菜穂子
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6031号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Effect of the interaction of metformin and bone morphogenetic proteins on ovarian steroidogenesis by human granulosa cells (メトホルミンによる卵胞ステロイド合成に与える影響とBMPの関与)
論文審査委員	教授 増山 寿 教授 和田 淳 准教授 土井原博義

学位論文内容の要旨

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態形成にはインスリン抵抗性の関与が示唆されている。2型糖尿病治療薬メトホルミンは、PCOSにおける高インスリン・高アンドロゲン血症の改善にも有用だが、その機序は不明である。メトホルミンの卵胞ステロイド合成・分泌への影響と機序を明らかにするため、ヒト顆粒膜細胞株 KGN 及びラット顆粒膜細胞の初代培養を用い、メトホルミンのステロイド合成調節について卵胞 BMP に着目して検討した。その結果、メトホルミンは forskolin/FSH による顆粒膜細胞での Progesterone (P4) 産生を濃度反応性に促進した。さらに P4 産生を制御する BMP の関与を検討した結果、メトホルミンは、抑制性 Smad6 の発現増加により、BMP-15 による Smad1/5/9 のリン酸化を特異的に抑制することが明らかとなった。BMP-15 は卵巣顆粒膜細胞における FSH 受容体発現を抑制して P4 産生を抑制するが、本研究からメトホルミンが卵胞の BMP-15 作用を制御することで P4 産生を増強することが示され、PCOS へのメトホルミン作用機序が新たに明らかとなった。

論文審査結果の要旨

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態形成にはインスリン抵抗性の関与が示唆されている。2型糖尿病治療薬メトホルミンは、PCOSにおける高インスリン血症・高アンドロゲン血症の改善に有用であるがその機序は不明である。

本研究では、メトホルミンの卵胞ステロイド合成への影響を卵胞 BMP に着目して検討した。メトホルミンは顆粒膜細胞にて、抑制性 Smad 6 の発現増加を介して BMP-15 による Smad 1/5/9 リン酸化を特異的に抑制することによって、プロゲステロン産生を促進することが示された。

委員からは、メトホルミンについて臨床的な血中濃度と今回の実験での濃度の相違や他の細胞内シグナル経路との関連性について質問があった。本研究者からは今回の実験での濃度の方がむしろ低いこと、BMP 以外の細胞内シグナル経路との関連性は今後の検討課題との説明があった。

本研究は、メトホルミンによる顆粒膜細胞におけるプロゲステロン産生への新たな作用機序について、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。