

氏名	鈴木 二郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4012 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Novel Action of Activin and Bone Morphogenetic Protein in Regulating Aldosterone Production by Human Adrenocortical Cells (副腎皮質のBMP・アクチビンによるアルドステロン分泌調節機構の検討)
論文審査委員	教授 公文 裕巳 教授 平松 祐司 助教授 富澤 一仁

#### 学位論文内容の要旨

副腎皮質でのアルドステロン (Aldo) 合成・分泌は、AngII、ACTH、K によって調節されている。副腎に存在する局所因子もこれに寄与し、TGF- $\beta$ スーパーファミリーである BMP・アクチビンに注目しステロイド調節能を検討した。まず、ヒト正常副腎皮質・機能性腺腫とヒト副腎皮質細胞株 H295R において、BMP/アクチビン受容体とその結合蛋白フォリスタチンが発現すること、H295R に Smad シグナル伝達系が存在することを明らかにした。H295R に強く発現する BMP-6 とアクチビンは、ともに Aldo 分泌を容量反応性に刺激し、StAR や P450<sub>sc</sub>c、CYP11B1/B2 などのステロイド合成酵素の発現や転写を有意に増加した重要なことに、BMP-6 は AngII による Aldo 合成を、アクチビンは ACTH による Aldo 合成を特異的に促進した。内因性のアクチビン作用を抑制するフォリスタチンの存在下では、Aldo の基礎分泌と ACTH による Aldo 分泌促進が抑制された。また BMP-6 および AngII による Aldo 合成は U0126 による ERK の抑制により低下し、アクチビンは ACTH 同様に cAMP 合成を刺激することが明らかとなった。このように BMP-6 が AngII による MAPK 活性化に寄与する一方、アクチビンは ACTH による cAMP の活性化に寄与することで、ともにアルドステロン合成を促進し、これら BMP/アクチビンはオートクライン・パラクライン的に副腎皮質での Aldo 産生を制御していると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、副腎皮質での BMP・アクチビンによるアルドステロン分泌調節機構についてヒト副腎皮質細胞株 H295R を用いて検討したものである。その結果、BMP-6 が AngII による MAPK 活性化に寄与する一方、アクチビンは ACTH による cAMP の活性化に寄与することで、ともにアルドステロン合成を促進することを明らかにした価値ある業績と判断される。

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。