

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名 | 後藤 順子 |
| 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 3980 号 |
| 学位授与の日付 | 平成21年9月30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 | Enhancement of aldosterone-induced catecholamine production by bone morphogenetic protein-4 through activating Rho and SAPK/JNK pathway in adrenomedullar cells (アルドステロンによる副腎髄質カテコラミン分泌への影響と BMP-4による調節機序の検討) |
|--------|--|

| | |
|--------|-----------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 公文 裕巳 教授 西堀 正洋 准教授 大内田 守 |
|--------|-----------------------------|

学位論文内容の要旨

糖質コルチコイド(GC)は副腎髄質のカテコラミン(CA)分泌を促進するが、アルドステロン(Aldo)による CA 産生への影響は明らかでない。今回我々は、ラット褐色細胞腫細胞 PC12 を用いて Aldo による CA 産生への影響および骨形成蛋白 BMP の関与を検討した。神経分化していない PC12 細胞には鉱質コルチコイド受容体(MR)の発現を認め、Aldo は GC と同様に濃度反応性に CA 合成律速酵素 tyrosine hydroxylase(TH)の発現を促し、ドパミン(DA)合成を促進した。BMP-4 は Aldo によるこの増加作用を促進した。MR 拮抗薬 eplerenone(Ep)は Aldo による TH 発現を抑制し、GR 阻害薬 RU486 は GC による TH 発現を抑制した。蛋白合成阻害薬は、Aldo・GC による TH 発現の増加を抑制した。Ep 存在下では BMP-4 の Aldo に対する促進作用は消失した。同細胞において、Aldo によって誘導活性化された Rho-SAPK/JNK シグナルは、BMP-4 によって促進された。MAPK および Rho 阻害による TH の発現変化を検討したところ、Rho-SAPK/JNK 系の活性化が Aldo による TH 発現の増加および BMP-4 の Aldo に対する促進作用に寄与することが示唆された。以上から、Aldo は MR を介する genomic 作用と一部 MAPK を介する non genomic 作用により DA 合成を刺激し、BMP-4 は、MR 下流の Rho-SAPK/JNK シグナルを促し、Aldo の CA 合成に対する増加作用を促進することが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ラット褐色細胞腫細胞 PC12 を用いてアルドステロンによるカテコラミン産生への影響および骨形成蛋白 BMP の関与を検討したものである。本実験系において PC12 細胞には鉱質コルチコイド受容体 (MR) の発現を認め、アルドステロンは糖質コルチコイドと同様にカテコラミン合成律速酵素の発現を促し、ドパミン合成を促進することなどの成績を得た。

本研究結果より、アルドステロンは MR を介する genomic 作用と一部 MAPK を介する non genomic 作用によりドパミン合成を刺激し、骨形成蛋白 BMP-4 は、MR 下流のシグナルを促し、カテコラミン合成に対する増加作用を促進することを示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。