

氏名	中村 絵里
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 4385 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 25 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 Novel Antagonistic Effect of the Bone Morphogenetic Protein System on Prolactin Actions in Regulating Steroidogenesis by Granulosa Cells (ラット顆粒膜細胞におけるステロイド合成能に対するプロラクチンの影響と骨形成蛋白 (BMP) システムの役割に関する検討)
--------	---

論文審査委員	教授 平松 祐司 教授 佐々木順造 准教授 大橋 俊孝
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

高プロラクチン(PRL)血症は、ゴナドトロピン分泌の抑制に加えて卵巢の内分泌機能にも影響するがその詳細は不明である。我々は、ラット顆粒膜細胞・卵母細胞の共培養系を用いて、卵胞成長の key factor である BMP に着目して PRL の影響を研究した。顆粒膜細胞・卵母細胞には PRL 受容体の発現を認め、PRL 処理下では FSH による estradiol (E2) 産生の抑制と、progesterone (P4) 産生の促進を認めた。PRL は顆粒膜細胞の JAK/STAT と MAPK を活性化したが、PRL は FSH による ERK を増強することで E2 抑制・P4 増加を促した。BMP 結合蛋白 noggin により内因性 BMP を中和すると、PRL による E2 抑制・P4 増加が促進された。PRL は卵胞 BMP ligands の発現を促し、JAK/STAT を介して抑制性 Smad6 の発現を減弱して BMP シグナルを活性化したが、一方で BMP は顆粒膜細胞の PRL 受容体の発現を抑制した。以上の結果より、高 PRL 状態に晒された卵胞では、P4 の増加により未成熟排卵を生ずる可能性があるが、内因性 BMP の活性化を介して PRL の影響に拮抗する新たな作用が示された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、ラット顆粒膜細胞培養系を用い、ステロイド合成能に対するプロラクチン (PRL) の影響と骨形成蛋白 (BMP) システムの役割について検討した研究である。

まず、顆粒膜細胞、卵母細胞には PRL 受容体のあることを証明し、PRL 処理下では FSH による estradiol 産生の抑制、progesterone 産生の促進を観察している。その調整機構として、JAK/STAT, MAPK, BMP の役割を詳細に検討している。

以上の検討より、高 PRL 環境下においては、progesterone の増加により未成熟排卵を生ずる可能性があるが、内因性 BMP 活性化を介して PRL の影響に拮抗する新たな作用があることを発見している。

本研究は体外受精の精度向上といった臨床にも結びつく研究であり、価値があると考えられる。

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。