

氏名	三好智子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4134 号
学位授与の日付	平成18年9月30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	Mutual Regulation of Follicle-Stimulating Hormone Signaling and Bone Morphogenetic Protein System in Human Granulosa Cells (FSHシグナルによる卵巣BMPシステムへの新しい調節機構 : ヒト卵巣顆粒膜細胞を用いた検討)
論文審査委員	教授 平松 祐司 教授 許 南浩 助教授 高橋 英夫

#### 学位論文内容の要旨

卵巣内に存在する局所因子は、ゴナドトロピン作用を調節して卵胞成長に寄与する。骨形成蛋白 (BMP) は卵胞刺激ホルモン (FSH) 受容体シグナルを様々な機序で制御することにより顆粒膜細胞の分化を調節するが、FSH による BMP 作用への影響には不明な点が多い。今回の研究では、FSH 受容体を発現するヒト卵巣顆粒膜細胞株 KGN を用いて、FSH の BMP システムへの影響を検討した。KGN 細胞には BMP I 型・II 型受容体・SMAD が発現し、BMP の添加により FSH 受容体発現は減弱した。cDNA アレイによる検討では、FSH は BMPRI1A・ACVR2A・BMPRI2・SMAD1/5 の発現を増強し、抑制型 SMAD6/7 の発現を減弱した。さらに FSH は BMP リガンド依存的に BMP6,7 による SMAD1/5/8 のリン酸化と DNA 合成を促進した。I 型受容体の過剰発現モデルでは BMPRI1A/BMPRI1B の過剰発現下において BMP6,7 作用の増強が見られ、FSH による BMP 作用の増強機序として BMP I 型受容体の発現亢進による可能性が示唆された。また BMP は KGN 細胞のステロイド合成にも作用し、forskolin や cAMP で誘導されたプロゲステロンの合成を抑制した。BMP は forskolin による cAMP 合成には影響しないが、forskolin や cAMP によって刺激された STAR 転写活性を抑制した。このように BMP が顆粒膜細胞でのステロイド合成を抑制する一方で、FSH は BMP 活性を増強する新しい「FSH と BMP の相互作用」の存在が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト卵巣顆粒膜細胞を用い、卵胞発育過程における新しい卵巣機能調節機構について研究したものである。本研究により follicle-stimulating hormone(FSH)は Bone Morphogenetic Protein(BMP) I, II 受容体の発現を増強するだけでなく、抑制型 SMAD である SMAD6/7 の発現を減弱させる一方で、SMAD1/5 の発現を増強することを報告している。すなわち、ヒト卵巣顆粒膜細胞における FSH と BMP の相互作用による新しい調節機構を見いだしており、本知見は卵巣機能調節を理解する上で重要な知見であり、価値ある業績であると認める。

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。