

受賞対象論文

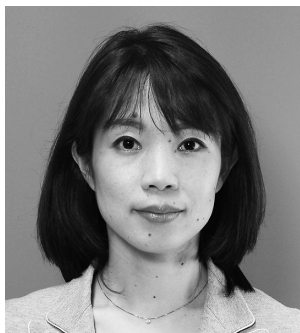
Nakamura E, Otsuka F, Terasaka T, Inagaki K, Hosoya T, Tsukamoto-Yamauchi N, Toma K, Makino H : Melatonin counteracts BMP-6 regulation of steroidogenesis by rat granulosa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2014) 143, 233-239.

中村 絵里

Eri Nakamura

岡山大学病院 総合内科

Department of General Medicine, Okayama University Hospital



<プロフィール>

昭和54年生まれ

平成16年3月 福岡大学医学部医学科卒業

平成16年5月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 卒後臨床研修センター 研修医

平成18年5月 倉敷成人病センター 内科に勤務

平成20年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員

平成20年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成23年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程早期修了

平成23年4月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員

平成26年4月 岡山大学病院 総合内科 医員

現在に至る

研究の背景と経緯

卵巣のステロイドホルモンの分泌や卵の発育プロセスは、視床下部 (GnRH)・下垂体 (gonadotropin)・卵巣 (estrogen, progesterone) からなる生殖内分泌軸により、緻密な統御を受けている。一方、卵胞に発現する骨形成蛋白 (BMP : bone morphogenetic protein) は、下垂体前葉から分泌される卵胞刺激ホルモン (FSH) の影響下で、顆粒膜細胞による卵胞ホルモン分泌や卵胞成長を巧みに制御している。様々な原因により生じる間脳・下垂体機能障害をもつ女性では、ゴナドトロピン分泌障害による排卵機能や卵胞ステロイドの合成能の低下に加え、視床下部・下垂体前葉ホルモンの分泌低下により妊孕能の低下を来す。しかし、その詳細な機序は不明である。我々のグループはこれまで卵巣顆粒膜細胞・卵母細胞の共培養系を用いて、プロラクチン (PRL) や成長ホルモン (GH) など種々のホルモンがH (視床下部) - P (下垂体) - O (卵巣) 系に与える影響について、卵胞の BMP 分子に着目して検討を行ってきた。例えば、下垂体の PRL や GH 分泌異常は臨床的にも妊孕性に関与する。これまでに、我々は高 PRL 血症に晒された卵巣において PRL が直接的に卵胞刺激ホルモン (FSH) の作用を制御することを証明した¹⁾。また卵胞内の GH/IGF-I (インスリン様

成長因子) と BMP のシグナルが相互に拮抗すること²⁾、視床下部で下垂体機能を抑制するソマトスタチンも卵胞ステロイド分泌能に影響すること³⁾ を明らかにした。

今回の研究では、松果体から分泌されるメラトニンに着目して研究を進めた。メラトニンは概日リズムの調節や睡眠調節への作用に加えて、卵成熟や黄体化などの生殖内分泌機能にも関与することが知られている。メラトニン受容体 (MT1・MT2) は脳だけでなく全身の諸臓器に存在しており、卵胞顆粒膜細胞にも発現し黄体形成ホルモン (LH) 受容体やプロゲステロン分泌の維持・抗酸化作用に寄与する。また近年、不妊症や多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 治療にも有効性が期待されている。しかし、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、プロゲステロン分泌や黄体化を抑制する作用をもつ BMP-6 に着目して、メラトニンによる卵胞ステロイド分泌調節とその機序について検討した。

研究成果の内容

幼若雌ラットの卵巣より単離した顆粒膜細胞および卵母細胞・顆粒膜細胞の共培養系を用いて実験を行った。図に示すように、BMP-6 は卵胞顆粒膜細胞と卵母

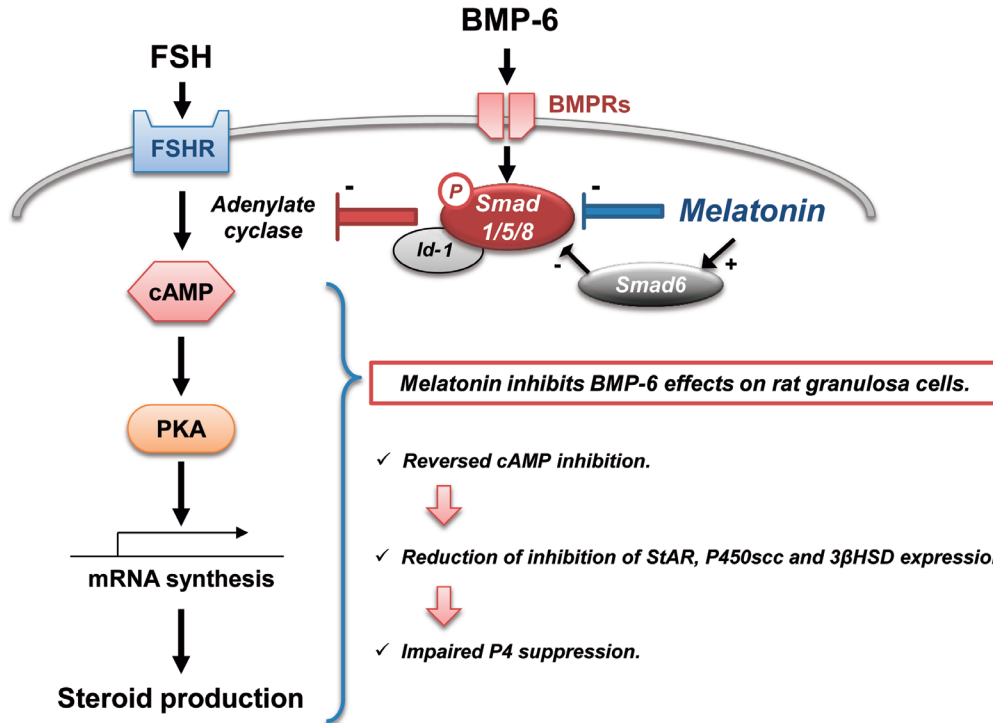


図 メラトニンによる BMP-6 への拮抗作用とその機序

ラット卵巢顆粒膜細胞において、メラトニンは FSH により誘導される cAMP とプロゲステロン合成に対する BMP-6 の作用およびプロゲステロン合成酵素系発現に対する BMP-6 の作用に拮抗した。メラトニンは抑制性 Smad6 の発現を増加し Smad1/5/8 シグナル伝達を減弱することで、プロゲステロン合成維持に寄与する可能性がある。

細胞に発現し、顆粒膜細胞の adenylate cyclase 活性を抑制し、cAMP 産生とプロゲステロン合成を抑制する。メラトニンの顆粒膜細胞への単独添加では、FSH による卵胞ステロイド (estradiol, progesterone) の産生能には変動を与えなかった。しかし、メラトニンは FSH により誘導される cAMP とプロゲステロン合成に対する BMP-6 の抑制作用と、プロゲステロン合成酵素系 (StAR・P450scc・ 3β HSD2) の発現に対する BMP-6 の抑制作用に対して拮抗した (図)。この顆粒膜細胞におけるメラトニン作用は卵母細胞との共培養下でも認められた。BMP-6 は MT1 受容体の発現レベルに影響せず、メラトニンは BMP1 型・2 型受容体 (ALK-2, -6/BMPRII, ActRII) の発現レベルにも影響を与えなかった。しかし、メラトニンは抑制性 Smad6 の発現を増加させて BMP-6 による Smad1/5/8 シグナル伝達を減弱した (図)。以上の結果を踏まえて、メラトニンが卵胞顆粒膜細胞での BMP-6 のプロゲステロン抑制作用に対し拮抗することで黄体化の維持に寄与するという新たな作用機転が示された (受賞論文参照)。

研究成果の意義

神経内分泌ホルモンであるメラトニンの受容体 (MT1・MT2) は、GnRH ニューロンや卵胞顆粒膜細胞にも存在し、黄体での LH 受容体発現やプロゲステロン産生の維持、排卵時の抗酸化作用に関与する。また PCOS の顆粒膜細胞には、正常人と比較して BMP-6 が過剰に発現していることが複数のグループから近年報告された。メラトニンは不妊症や PCOS 治療へ有効性が期待されているものの、その分子機序の詳細は不明であった。今回の研究結果を通じて、メラトニンが卵胞顆粒膜細胞での BMP 作用に拮抗してプロゲステロン合成維持に寄与するという新しい神経内分泌的な作用機転が示された。松果体ホルモンに関するこれまでの研究において、メラトニンが睡眠や生体リズム調節などの中枢作用をはじめ、ホルモン分泌や脂質・糖代謝、発癌、免疫調節、抗酸化作用などの多彩な作用が報告されてきた。今回の研究は新たなメラトニン作用を示すものであり、生殖内分泌と神経内分泌の接点ともなりうる研究であると考えている。

今後の展開や展望

卵巣における正常な卵発育のためには、視床下部・下垂体などの上位内分泌器官での神経内分泌系のパルス状の統御機構と、卵巣の機能ユニットである卵胞の発育・分化そして排卵までの一連の生理現象が正常に生じることが必要である。しかし、その全貌は未だ解明されていない。

この解明は、神経内分泌系および生殖内分泌系のH-P-Oフィードバックが関わる病態生理において重要と考えている。今回の結果から、メラトニンあるいはメラトニン活性を増強することによる不妊治療や生殖医療の補助への展開、また卵胞BMP-6をメラトニン作用のバイオマーカーとして応用する可能性などを期待して、今後も検討を進めていきたいと考えている。

謝 辞

本研究は、研究遂行にあたり大塚文男教授、横野博史病院長をはじめ多くの方々の温かいご指導・ご協力により、完遂することができました。厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Nakamura E, Otsuka F, Inagaki K, Miyoshi T, Yamanaka R, Tsukamoto N, Suzuki J, Ogura T, Makino H : A novel antagonistic effect of the bone morphogenetic protein system on prolactin actions in regulating steroidogenesis by granulosa cells. *Endocrinology* (2010) 151, 5506-5518.
- 2) Nakamura E, Otsuka F, Inagaki K, Miyoshi T, Matsumoto Y, Ogura K, Tsukamoto N, Takeda M, Makino H : Mutual regulation of growth hormone and bone morphogenetic protein system in steroidogenesis by rat granulosa cells. *Endocrinology* (2012) 153, 469-480.
- 3) Nakamura E, Otsuka F, Inagaki K, Tsukamoto N, Ogura-Ochi K, Miyoshi T, Toma K, Takeda M, Makino H : Involvement of bone morphogenetic protein activity in somatostatin actions on ovarian steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2013) 134, 67-74.

平成27年5月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7342 FAX：086-235-7345
E-mail：nakanaka_e820@yahoo.co.jp