

氏名	山本 紘一郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6922 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Oxytocin enhances progesterone production with upregulation of BMP-15 activity by granulosa cells (オキシトシンは BMP-15 シグナルの増強を伴い卵巣顆粒膜細胞によるプロゲステロン産生を促進する)
論文審査委員	教授 増山 寿 教授 和田 淳 准教授 中村圭一郎

学位論文内容の要旨

オキシトシン (OXT) は下垂体後葉から分泌され、子宮収縮や愛情形成など多彩な機能に関連するホルモンである。OXT は卵巣ステロイド分泌にも影響すると報告されるが、そのメカニズムは不明である。本研究では、OXT の卵巣ステロイド合成系に対する影響と骨形成蛋白 (BMP) の関与について、ラット卵巣顆粒膜細胞初代培養系およびヒト卵巣顆粒膜細胞 (KGN 細胞) を用いて検討した。最初に RT-PCR でラット及びヒト顆粒膜細胞に OXT 受容体の発現を認めた。OXT はラット・ヒト顆粒膜細胞において、ゴナドトロピン刺激によるプロゲステロン (P4) 産生を増加させた一方、エストラジオール産生には影響を与えなかった。OXT は KGN 細胞において FSK 誘導による P4 合成酵素の発現を上昇させた。一方、OXT は KGN 細胞において BMP-15 による SMAD1/5/9 のリン酸化及び *ID1* mRNA 発現を上昇させ、*BMP2* 発現を増加させた。以上から、OXT が顆粒膜細胞において BMP-15 シグナルの増強を伴い P4 合成を制御することが解明された。

論文審査結果の要旨

オキシトシン (OXT) は下垂体後葉から分泌され、子宮収縮や愛情形成など多彩な機能に関連するホルモンである。OXT は卵巣ステロイド分泌にも影響すると報告されるが、そのメカニズムは不明である。

本研究では、OXT の卵巣ステロイド合成系に対する影響と骨形成蛋白 (BMP) の関与について、ラット卵巣顆粒膜細胞初代培養系およびヒト卵巣顆粒膜細胞 (KGN 細胞) を用いて検討した。OXY 受容体はこれらの細胞において発現を認め、さらに OXT が顆粒膜細胞において BMP-15 シグナルの増強を伴いプロゲステロン (P4) 合成を制御することが示された。

委員からは、顆粒膜細胞における OXT 遺伝子発現の有無や OXT 受容体の発現の変化などについての質問があり、Autocrine/Paracrine のメカニズムの検討を予定している旨回答があった。臨床応用への質問では、多嚢胞性卵巣症候群への治療薬として可能性に言及した。

本研究は、卵巣顆粒膜細胞における P4 合成への OXT の関与等について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。