

氏名	加納 義浩
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 3064 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Regulatory Roles of Bone Morphogenetic Proteins and Glucocorticoids in Catecholamine Production by Rat Pheochromocytoma Cells (BMPとグルココルチコイドによる副腎髄質のカテコラミン産生調節機構とその意義：ラット褐色細胞腫由来PC12細胞を用いた検討)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 小出 典男 助教授 田中 弘之

学位論文内容の要旨

ラット褐色細胞腫細胞 PC12 は、神経分化能とカテコラミン合成能を持ち、BMP や activin によって神経分化が誘導されるが、カテコラミン分泌・産生についての影響は明らかにされていない。今回の研究では、カテコラミン分泌・産生における BMP・activin の作用と、カテコラミン分泌の促進因子であるグルココルチコイドとの相互作用について検討した。PC12 細胞はカテコラミン 3 分画のうちドパミンを主に分泌しており、BMP・activin は濃度依存性にドパミン産生と cAMP の合成抑制効果を示した。デキサメサゾンの存在下では、BMP シグナルは減弱し、Smad リン酸化や BMP 受容体の発現も抑制され、BMP によるドパミン抑制作用は消失した。内因性 BMP・activin システムは副腎髄質細胞においてカテコラミン産生の抑制因子として機能しており、カテコラミン合成促進因子であるグルココルチコイドは、内在する BMP システムの活性を抑制して、カテコラミン産生を誘導している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、ラット褐色細胞腫細胞 PC12 を用いて、Bone Morphogenetic Protein(BMP) とグルココルチコイドのカテコラミンの産生・分泌に対する作用と細胞増殖に対する作用、さらに細胞内シグナル伝達が解析された。PC12 細胞は BMP-2,-4,-7mRNA を発現していた。PC12 細胞はカテコラミンの内ドパミンを主に分泌しており、BMP・activin は濃度依存的にドパミン産生と cAMP の合成を抑制した。デキサメサゾンの存在下では、BMP による Smad リン酸化や BMP 受容体の発現も抑制され、BMP によるドパミン分泌抑制作用は消失した。本研究結果から、内因性 BMP・activin システムは副腎髄質細胞においてカテコラミン産生の抑制因子として機能しており、カテコラミン合成促進因子であるグルココルチコイドは、内在する BMP システムの活性を抑制することによってカテコラミン産生を誘導している可能性が示唆された。本研究は、副腎髄質における BMP とグルココルチコイドの新しい相互作用を示唆する価値ある業績である。

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。