

氏 名	小 松 原 基 志
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5469号
学 位 授 与 の 日 付	平成29年3月24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	Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions (メラトニンによるカテコラミン合成調節メカニズムの解析)
論 文 審 査 委 員	教授 松井秀樹 教授 西堀正洋 准教授 西木禎一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

メラトニンは概日リズムの形成とホルモン分泌の調節に関与している。本研究ではメラトニンと副腎皮質ホルモン・副腎髄質に発現するBMP-4との相互作用に着目し、ラット褐色細胞腫細胞(PC12)を用いてメラトニンによるカテコラミン分泌への影響を検討した。メラトニンはカテコラミン合成律速酵素(Th)mRNA発現を抑制し、細胞培養液、細胞溶解液中のcAMP、ドバミン濃度も抑制した。PC12細胞にはメラトニン受容体(MT)1の発現を認めた。MT拮抗薬によってメラトニンによるカテコラミン合成抑制作用は打ち消され、メラトニンのカテコラミン合成抑制作用はMT1を介することが示唆された。またメラトニンはBMP-4によるTh mRNA発現抑制作用を増強した。この機序としてメラトニンがBMP受容体(ALK2、BMPR2)の発現を増強、抑制性Smad6/7の発現を減弱させBMPシグナルであるSmad1/5/8リン酸化を増強することが示された。副腎皮質由来ステロイドとの相互作用に関して、メラトニンはグルココルチコイドレセプター発現を増強し内因性BMP-4発現を抑制することでグルココルチコイドによるTh mRNA発現増強作用を促進した。一方でミネラルコルチコイドとアンドロゲンによるTh mRNA発現増強作用は抑制し、その受容体発現には影響を与えたかった。以上の結果より、メラトニンはBMP-4、グルココルチコイドと協調的に働き副腎髄質でのカテコラミン合成調節に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

メラトニンは概日リズム形成とホルモン分泌の調節に関与する重要な因子である。本研究はメラトニンとBMP-4との相互作用に注目し、ラット褐色細胞腫細胞(PC12)をモデル系として用いてメラトニンによるカテコラミン分泌制御機構を解析した。その結果、メラトニンはBMP-4、グルココルチコイドと協調的に働き副腎髄質でのカテコラミン合成調節に関与している事を示した。カテコラミン合成調節の新しい機構を示唆する内容であり、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。