

氏 名	長尾 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 甲第 5900 号
学 位 授 与 の 日 付	平成31年3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	Interaction of ovarian steroidogenesis and clock gene expression modulated by bone morphogenetic protein-7 in human granulosa cells (ヒト顆粒膜細胞の卵胞ステロイド合成における時計遺伝子とBMPの関与)
論 文 審 査 委 員	教授 増山 寿 教授 竹居孝二 教授 有吉範高

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

視交叉上核のリズム中枢に加えて、末梢臓器にも時計遺伝子が発現するが、卵巢での機能の詳細は不明である。我々は卵巢におけるBmal1, Clock, Per2, Cry1 遺伝子に着目し、卵胞ステロイド合成への関与について、ヒト卵巢顆粒膜細胞腫由来 KGN 細胞を用いて検討した。ステロイド合成を誘導する forskolin(FSK)の存在下で時計遺伝子の mRNA 変動を経時的に 24 時間計測したところ、Clock/Bmal1 間と Per2/Cry1 間に同調する発現パターンを認め、蛋白レベルも FSK 処理後 24 時間で Clock/Bmal1 増加と Per2/Cry1 低下という同様の変化を呈した。時計遺伝子とステロイド合成酵素(StAR, P450scc, 3 β HSD, P450arom)の関連では、Clock-P450arom 発現間に正の、Clock-3 β HSD 発現間に負の相関を認めた。Clock を siRNA で抑制すると、FSK 存在下で Estradiol(E2)産生・P450arom 発現の減少と、Progesterone(P4)産生・3 β HSD 発現の増加を認めた。ステロイド合成調節に影響する BMP のうち、BMP-7 処理により KGN 細胞の Clock 発現が増加した。以上より、Clock の卵胞での機能として、BMP-7 と同様 E2 促進・P4 抑制をもたらし、BMP-7/Clock 間に機能連関が存在することが示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、卵巢における時計遺伝子に着目し、卵巢顆粒膜細胞腫由来細胞を用いてステロイド合成酵素やステロイド合成に影響する BMP との関連を検討した。ステロイド合成を誘導する Forskolin 存在下で、時計遺伝子(Bal1, Clock, Per2, Cry1)発現は変化し、時計遺伝子 Clock とステロイド合成酵素発現に相関を認めた。また時計遺伝子 Clock 発現を抑制すると Forskolin によるステロイド合成酵素発現やステロイド産生への影響が抑制された。さらに BMP7 は時計遺伝子 Clock の発現を増加させた。

委員からは、時計遺伝子のステロイド合成酵素発現への影響のメカニズムや月経周期での概日リズムの役割について質問があった。本研究者は、遺伝子発現への影響の詳細なメカニズムは今後の検討が必要であること、月経関連疾患への時計遺伝子の関与の可能性について回答した。

本研究は、卵巢における時計遺伝子とステロイド合成酵素、BMP の機能連関について検討した初めての研究であり、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。