

氏名 灘 隆宏
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 号
学位授与の日付 2020年12月27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 Effects of Somatostatin Analogs on Catecholamine Biosynthesis Regulated by Corticosteroids and Bone Morphogenetic Proteins in Rat Pheochromocytoma Cells
(ラット褐色細胞腫におけるステロイドならびに骨形成タンパクによって調節されるカテコラミン生合成に対するソマトスタチンアナログの影響)

論文審査委員 教授 西堀正洋 教授 和田 淳 准教授 大野充昭

学位論文内容の要旨

ソマトスタチンアナログ(SSA)がカテコラミン合成に与える影響は明らかになっていない。オクトレオチド(Oct)とパジレオチド(Pas)を用いて、カテコラミン合成における SSA の作用ならびにステロイドと骨形成タンパク(BMP)との相互作用について、ラット褐色細胞腫 PC12 を用いて検討した。Oct ならびに Pas はカテコラミン合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素(Th)の mRNA 発現に影響を与えなかった。Pas はグルココルチコイドレセプターの mRNA 発現を減少させたが、デキサメタゾンが誘導する Th を抑制しなかった。BMP-4 は Th 抑制作用を示したが、SSA はこの Th 抑制に対して影響しなかった。内因性 BMP を阻害するノギンを投与するとミネラルコルチコイドレセプターの mRNA 発現が低下し、内因性 BMP がミネラルコルチコイド作用を増強することが示唆された。BMP-4 の投与でソマトスタチン受容体(SSTR)-2 と SSSTR-5 の mRNA 発現が抑制され、ノギンによる刺激では SSSTR-2 と SSSTR-5 の発現亢進を認めた。内因性 BMP は SSA に対する感受性を弱める働きを持っていることが示された。SSA はカテコラミン産生を直接的には制御しないが、副腎髄質の内因性 BMP は SSA やミネラルコルチコイドの反応性を制御している可能性が示された。

論文審査結果の要旨

ソマトスタチンアナログ(SSA)は、神経内分泌腫瘍の治療に利用されることがあるが、ソマトスタチンがカテコラミン合成に与える影響は必ずしも明らかになっていない。本研究では、PC12細胞を用いて、カテコラミン合成の律速酵素である Tyrosine hydroxylase(Th)mRNA 発現に対する SSA、オクトレチド (Oct) とパジレオチド (Pas) の効果と副腎皮質ステロイドと骨形成タンパク (BMP) との相互作用が検討された。

その結果、Oct と Pas は、PC12 の Th mRNA 発現に影響を与えなかった。また、デキサメサゾンやアルドステロンによる上昇にも影響しなかった。一方、PC12 で産生される可能性のある BMP-4 は、Th mRNA を低下させ、同時にミネラルコルチコイド受容体 mRNA を上昇させた。内因性 BMP を阻害する目的で添加されたノギンは、ミネラルコルチコイド受容体 mRNA を低下させ、アルドステロンの Th mRNA 上昇作用を消失させたことから、内因性に産生された BMP のミネラルコルチコイド受容体 mRNA 上昇を介する作用の重要性が示唆された。また、BMP-4 にはソマトスタチン受容体 mRNA 低下作用が顕著であった。本研究ではカテコラミンの産生や分泌が直接測定はされなかった点が惜しまれるとの指摘があった。

以上の結果は、SSA は Th mRNA 発現を直接制御しないが、内因性 BMP は、SSA やミネラルコルチコイドの反応性を制御している可能性が示された。

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。