

氏名	中野 靖浩
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 6358 号
学位授与の日付	2021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	Aldosterone enhances progesterone biosynthesis regulated by bone morphogenetic protein in rat granulosa cells (アルドステロンによる卵胞プロゲステロン分泌の増強と BMP-6 の関与：ラット顆粒膜細胞を用いた検討)
論文審査委員	教授 増山 寿 教授 和田 淳 准教授 渡邊豊彦

学位論文内容の要旨

アルドステロン(Aldo)が生殖機能へ与える影響は未だ解明されていない。Aldo が卵胞ステロイド合成に与える影響を、骨形成蛋白(BMP)に着目し、ラット顆粒膜細胞の初代培養系を用いて検討した。Aldo は FSH 誘導性 P4 産生を増強し、FSH 誘導性の StAR, P450scc を含む P4 合成酵素の mRNA レベルを増強した。一方、FSH 誘導性 E2 産生や FSH 誘導性 P450arom の mRNA レベル、cAMP 産生を増強しなかった。MR 拮抗薬であるスピロノラクトンは、FSH 誘導性の P4 産生と StAR の mRNA レベル増強に対する Aldo の作用を減弱したため、MR を介する genomic 作用が関与していると考えられた。BMP シグナルに対しては、Aldo は BMP-6 誘導性の Smad1/5/9 リン酸化および標的遺伝子 Id-1 の mRNA レベルを減弱し、さらに抑制性 Smad6 の発現を増強した。また、Aldo は BMP-6 の発現を増強し、BMP-6 は MR の発現を減弱した。卵胞ステロイド合成における Aldo の新しい役割と、MR と BMP 間における新たな機能連関が明らかとなった。

論文審査結果の要旨

アルドステロン(Aldo)は、副腎皮質にて産生されるミネラルコルチコイドホルモンで、ナトリウムや水分のホメオスタシスを維持する働きで知られているが、生殖機能への影響は未だ解明されていない。

本研究では、Aldo の卵胞ステロイド合成への影響を骨形成蛋白(BMP)に着目し、ラット顆粒膜細胞の初代培養系を用いて検討した。Aldo は FSH 誘導性 P4 合成酵素 mRNA および P4 産生を増強した。ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬投与により、これらの作用は減弱したことから genomic な作用の関与が考えられた。また Aldo は BMP 誘導性の Smad1/5/9 リン酸化および標的遺伝子 Id-1 mRNA 発現を減弱し、抑制系 Smad6 の発現を増強した。さらに Aldo は BMP-6 発現を増強し、BMP-6 は MR 発現を抑制した。

委員からは、Aldo の性周期での役割や PCOS などの病態への関与について質問があった。本研究者は、PCOS では高値となることが多く、病態への関与などさらなる検討が必要と答えた。

本研究は、卵巣ステロイド合成における Aldo の新しい役割と MR と BMP の新たな機能連関について、重要な知見が得られ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。