

氏名	本 多 淳 一
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	理 学
学位授与番号	博甲第 2060 号
学位授与の日付	平成12年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	CELL-TO-CELL COMMUNICATION WITH GROWTH FACTORS IN THE MOUSE PITUITARY GLAND (マウス下垂体における成長因子による細胞間情報伝達)
論文審査委員	教授 高橋純夫 教授 大原 弘 教授 酒井正樹

学位論文内容の要旨

下垂体前葉において様々な成長因子やそれらの受容体の発現が報告されてきている。これらの成長因子は下垂体細胞間の情報伝達の役割を担うと考えられているが、その詳細は不明である。そこで本研究ではインスリン様成長因子 I (IGF-I) と上皮成長因子 (EGF) の生理学的意義の解析を目的とした。

第一に、両成長因子とそれらの受容体の発現細胞の細胞種の同定を行なった。IGF-I は成長ホルモン (GH) 産生細胞に、IGF-I 受容体は GH 産生細胞と一部の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生細胞に、EGF は下垂体前葉の GH 産生細胞と一部のプロラクチン (PRL) 産生細胞および下垂体中葉に、EGF 受容体は下垂体前葉のホルモン産生細胞においてそれぞれ発現していた。したがって、IGF-I は GH 産生細胞から分泌され、GH 産生細胞と ACTH 産生細胞に対して自己分泌、傍分泌的に作用することが示唆された。

次に、下垂体 IGF-I の発現と、GH 分泌に対する下垂体 IGF-I の作用について解析を行なった。その結果、GH は下垂体 IGF-I の発現を促進し、IGF-I 投与により GH 産生が低下した。したがって、GH 産生細胞は IGF-I を自己分泌し、GH の発現抑制を行なうことが示された。

続いて、視床下部-ACTH 産生細胞-副腎系における下垂体 IGF-I の作用について解析した。IGF-I 投与によりプロオピオメラノコルチンの発現が増加し、ACTH 放出因子により下垂体 IGF-I mRNA の発現が促進された。糖質コルチコイドであるデキサメサゾン (DEX) の投与は IGF-I の発現を有意に減少させた。

以上の結果、GH 産生細胞から ACTH 産生細胞への IGF-I による情報伝達機構の存在を明らかにした。下垂体 IGF-I は、視床下部-GH 産生細胞系と視床下部-ACTH 産生細胞-副腎系のクロストークを担う因子であると考えられる。

論文審査結果の要旨

下垂体前葉には様々な成長因子や、それらの受容体が発現している。これらの成長因子の前葉における生理的意義は不明な点が多い。本研究ではインスリン様成長因子I(IGF-I)と上皮成長因子(EGF)の生理的意義を初代培養系を用いて解析することを目的とした。

両成長因子とそれらの受容体の発現細胞の細胞種の同定を、*in situ* hybridizationと免疫組織化学的手法によりおこなった。IGF-Iは成長ホルモン(GH)産生細胞に、IGF-I受容体はGH産生細胞と一部の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)産生細胞に、EGFは下垂体前葉のGH産生細胞と一部のプロラクチン(PRL)産生細胞および下垂体中葉に、EGF受容体は下垂体前葉のホルモン産生細胞においてそれぞれ発現していた。この結果は、GH産生細胞から分泌されるIGF-Iは、GH産生細胞とACTH産生細胞に対して自己分泌、傍分泌的に作用すること、EGFも下垂体機能を制御していることを示唆している。

下垂体IGF-Iの発現と、GH分泌に対するIGF-Iの作用について解析を行なった。下垂体IGF-Iの発現は、GHにより促進されること、GH産生細胞から分泌されるIGF-Iは、GHの産生を自己分泌的に抑制することを示した。さらに、視床下部-ACTH産生細胞-副腎系における下垂体IGF-Iの作用について解析した。IGF-I投与によりプロオピオメラノコルチンの発現が増加し、ACTH放出因子により下垂体IGF-I mRNAの発現が促進された。デキサメサゾンの投与はIGF-Iの発現を有意に減少させた。この結果は、GH産生細胞から分泌されるIGF-Iが、視床下部のACTH放出因子とは独立にACTH産生細胞の機能を制御することを示す画期的知見である。

以上の結果は、下垂体前葉の成長因子の生理的意義を理解するうえで貴重であり、視床下部-下垂体系の総合的な解析にも重要な知見を提供すると評価できる。よって学位審査委員会は、本論文が博士(理学)の学位論文に値するものと判定した。