

氏名	稲垣 兼一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4133 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Involvement of Bone Morphogenetic Protein-6 in Differential Regulation of Aldosterone Production by Angiotensin II and Potassium in Human Adrenocortical Cells (アンジオテンシンIIとカリウムによる副腎皮質アルドステロン産生に及ぼすBMP-6の役割)
論文審査委員	教授 大江 透 教授 成瀬 恵治 助教授 那須 保友

#### 学位論文内容の要旨

副腎皮質におけるアルドステロン (Aldo) 合成は、主として循環するアンジオテンシン II (Ang II)・カリウム (K)・副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) により刺激されるが、これらは副腎内の種々の局所因子によって調節を受けている。我々は最近、副腎皮質に骨形成蛋白 (BMP) システムが存在し、BMP-6 が Aldo 合成を増強することを報告した。今回の研究では、Ang II・K 刺激によって生ずる Aldo 合成に与える BMP-6 の影響について、副腎皮質 H295R 細胞を用いて検討した。Ang II 刺激による Aldo 合成酵素 CYP11B2 の転写活性・発現および Aldo 分泌能は BMP-6 の添加によって有意に増加したが、一方で高濃度 K による作用に対して BMP-6 は影響しなかった。Ang II による Aldo 合成活性は、BMP 中和抗体や BMP I 型受容体 (ALK-2,-3) 細胞外ドメインの添加およびアクチビン II 型受容体 (ActRII) の dominant negative モデルにおいて有意に抑制されたことから、内因性の BMP-6 作用が ALK-2,-3・ActRII 受容体を介することが示唆された。さらに、Ang II による ERK1/2 のリン酸化が BMP-6 により持続・増強すること、ERK1/2 の阻害では直接 BMP-Smad シグナルに影響しないことから、BMP-6 は Ang II による ERK1/2 の活性部位よりも上流で機能することが示唆された。このように、副腎皮質に内在する BMP-6 が Ang II による ERK シグナルを活性化する作用機序は、Ang II と K による Aldo 合成・分泌刺激メカニズムの相違に寄与していると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、副腎皮質におけるアルドステロン合成に対する骨形成蛋白(BMP)の影響を検討したものであるが、従来解明されていなかった BMP-6 のアンジオテンシン II によるアルドステロン合成・分泌刺激のメカニズムに関して重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。