

氏名	塚本尚子
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 4086 号
学位授与の日付	平成22年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Effects of bone morphogenetic protein (BMP) on adrenocorticotropin production by pituitary corticotrope cells: Involvement of upregulation of BMP receptor signaling by somatostatin analogues (下垂体コルチコトロープ細胞でのACTH分泌における骨形成蛋白(BMP)の役割とソマトスタチンアナログの作用機序の検討)
--------	---

論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 佐々木順造 准教授 西田圭一郎
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

ソマトスタチン(SS)アナログがコルチコトロープ細胞からのACTH分泌を抑制する機序についてBMPの作用に着目して検討した。クッシング病のモデル細胞であるマウスAtT20細胞において、種々のBMPリガンドはACTHの基礎分泌を抑制した。その効果はBMP-4が最も著明でCRH刺激によるACTH分泌やPOMC転写活性も抑制したが、CRH刺激下のcAMP産生は抑制されなかった。CRHはMAPK経路を活性化したが、BMPはCRHによるERKやp38経路のリン酸化を阻害してACTH産生を抑制した。SSアナログもCRH刺激によるACTHやcAMP産生を抑制し、ERKやp38のリン酸化を阻害した。CRH刺激によるACTH分泌はnoggin処理で増強され、CRH刺激によるACTH産生に対するSSアナログの抑制効果もnogginにて減弱された。さらにSSアナログがALK3、BMPRIIの発現を増加させ、抑制因子Smad6/7の発現を減少させたことから、SSアナログのCRH刺激によるACTH分泌抑制機序において内因性BMPシグナルの活性化が関与することが明らかになった。

論文審査結果の要旨

下垂体前葉からの副腎皮質ホルモン(ACTH)の分泌はソマトスタチン(SS)により抑制され、BMP(Bone Morphogenetic Protein)もACTH産生を抑制することが報告されている。しかしその分子機構の詳細は不明である。

本研究ではACTH産生細胞株(AtT20)にSSアナログおよびBMP-4を用いて、それらによるACTH産生抑制の作用機序を検討した。AtT20細胞を副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)で刺激するとERK/p38がリン酸化を受けて活性化され、この経路を介してACTHが産生分泌されるが、SSアナログおよびBMP-4はともにERK/p38リン酸化を抑制することが明らかにされた。また、SSアナログとBMP-4を同時に作用させることにより、AtT20細胞の細胞増殖が抑制されることが認められた。

本研究は、ACTH分泌の調節機構に関して新しい知見を得た点において価値ある業績である。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。