

氏名	藤田 志保
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 5814 号
学位授与の日付	平成30年9月27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	Interaction between orexin A and bone morphogenetic protein system on progesterone biosynthesis by rat granulosa cells (オレキシンとBMPによる卵巣プロゲステロン産生への影響とその機序の検討)
論文審査委員	教授 神谷厚範 教授 和田 淳 教授 四方賢一

### 学位論文内容の要旨

オレキシンは睡眠・覚醒・摂食を制御する神経ペプチドである。オレキシンの生殖への作用として視床下部・下垂体を介する間接作用を有するが、卵巣局所における作用やその機序は不明である。我々は、卵巣局所因子として卵巣ステロイド産生や細胞分化増殖を調節する BMP に着目し、オレキシンが卵巣ステロイド合成に与える影響についてラット卵巣顆粒膜細胞の初代培養系を用いて検討した。BMP は共通して顆粒膜細胞における FSH 誘導性 Progesterone 産生を抑制する。ラット卵巣にはオレキシン受容体の発現を認め、オレキシンは FSH 誘導性 Progesterone 産生を増加したが、Estradiol 産生には影響を与えなかった。またオレキシンは FSH 誘導性の StAR, P450scc, 3 $\beta$ HSD を含む Progesterone 合成酵素の mRNA レベルと cAMP 合成を増強した。Noggin および BMP 受容体シグナル阻害剤により内因性 BMP 作用を抑制すると、オレキシンによる Progesterone 産生の増加反応は減弱した。オレキシンは、BMP 受容体シグナルである Smad1/5/9 のリン酸化を抑制し、BMP 標的遺伝子 Id-1 の転写活性を抑制したが、その機序として BMP 受容体発現レベルの減少と抑制性 Smad6・Smad7 の発現増加が関与することが示された。一方、BMP はオレキシン受容体の発現を減弱することも明らかとなった。以上より、卵巣ステロイド産生におけるオレキシンと卵巣 BMP システムの新たな相互作用の存在が明らかとなった。

### 論文審査結果の要旨

オレキシンは睡眠・覚醒・摂食を制御する神経ペプチドであるが、生殖系にも作用し得る。また、BMP は、卵巣局所因子として卵巣ステロイド産生や細胞分化増殖を調節し得る。本研究は、これまで不明であった、オレキシンの卵巣局所作用やその機序に着目し、ラット卵巣顆粒膜細胞の初代培養系を用いて、オレキシンが卵巣ステロイド合成に与える影響を、BMP との関連を含めて、検討した。その結果、ラット卵巣にはオレキシン受容体が発現した。オレキシンは、FSH 誘導性 Progesterone 産生ならびに Progesterone 合成酵素 mRNA を増加したが、Estradiol 産生には影響を与えなかった。Noggin および BMP 受容体シグナル阻害剤により内因性 BMP 作用を抑制すると、オレキシンによる Progesterone 産生の増加反応は減弱した。オレキシンは、BMP 受容体シグナルである Smad1/5/9 のリン酸化を抑制し、BMP 標的遺伝子 Id-1 の転写活性を抑制し、一方、BMP 受容体発現レベルを減少させ、抑制性 Smad6/Smad7 の発現を増加させた。また一方、BMP はオレキシン受容体の発現を減弱した。本研究は、ラット卵巣顆粒膜細胞初代培養系において、オレキシンによる卵巣 Progesterone 産生増加作用を、オレキシンと BMP の相互作用の点から明らかにした、当該分野で価値のある業績と認める。

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。