

氏 名	藤澤 諭
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 6019 号
学 位 授 与 の 日 付	令和元年6月30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	Orexin A modulates prolactin production by regulating BMP-4 activity in rat pituitary lactotrope cells (オレキシンAのプロラクチン分泌への影響とBMP-4の関与: ラット下垂体細胞を用いた検討)
論 文 審 査 委 員	教授 増山 寿 教授 浅沼幹人 准教授 中村圭一郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Orexin は睡眠覚醒や摂食行動において多彩な機能を発揮し、種々のホルモン分泌への影響も知られている。しかし、orexin が PRL 分泌に与える影響については不明な点が多い。今回ラット下垂体 lactotrope GH3 細胞を用いて、orexin A の PRL 分泌への影響とその機序について、特に BMP-4 の作用に着目して検討した。GH3 細胞には orexin-1 受容体 (OX1) の発現を認め、orexin A は forskolin と BMP-4 によって誘導された PRL mRNA レベルを抑制した。また orexin A は BMP-4 による cAMP 産生を抑制し、P38 阻害薬は orexin の PRL mRNA 発現への作用を一部解除した。更に BMP-I 型受容体活性を LDN193189・dorsomorphin で阻害すると PRL mRNA 発現が抑制され、GH3 細胞では内因性の BMP が PRL 産生を促進する可能性が示唆された。BMP-Smad 経路への orexin の影響を検討すると、orexin A は BMP-4 による Smad 1/5/9 のリン酸化および BMP 標的遺伝子 Id-1 の発現を減弱し、これは orexin 受容体阻害薬により解除された。一方、BMP-4 は OX1 受容体の発現を抑制した。更に、orexin A が抑制性 Smad6/7 の発現を増強し、BMP-I 型受容体 ALK-3 の発現を減弱したことから、orexin は BMP-Smad シグナルに抑制的に作用することで PRL 産生を負に調節する新たな機序が明らかとなった。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Orexin は睡眠覚醒や摂食行動で多彩な機能を発揮し、種々のホルモン分泌への影響も知られている。しかし Orexin の Prolactin 分泌への影響は不明な点が多い。

本研究では、ラット下垂体 GH3 細胞を用いて、Orexin の Prolactin 分泌への影響とその機序について、Bone morphogenetic protein (BMP)-4 の作用に着目して検討した。Orexin は、BMP-4 による Smad 1/5/9 のリン酸化を抑制し、さらに抑制型 Smad 6/7 の発現増強や BMP 受容体の発現抑制を介して prolactin 産生を負に調節していることが示された。

委員からは、Prolactin 分泌を主に制御すると考えられているドーパミン・ドーパミン受容体系と本研究の BMP-Smad シグナルを介した Orexin による制御系の関係について質問があった。本研究者は、Prolactin 分泌はドーパミンを介した制御が中心であるが、新たな分泌調節機構であり相互関係や役割などは今後の研究課題であると回答した。

本研究は、BMP-Smad シグナルを介した Orexin による新たな制御機構について、重要な知見を得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。