論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

<table>
<tr><td>甲 ・ 乙</td><td>氏 名</td><td>原　友美</td></tr>
<tr><td>学位論文名</td><td colspan="2">Role of Kisspeptin and Kiss1R in the Regulation of Prolactin Gene Expression in Rat Somatolactotroph GH3 Cells</td></tr>
<tr><td rowspan="3">学位論文審査委員</td><td>主 査</td><td>金﨑 啓造 印</td></tr>
<tr><td>副 査</td><td>土屋 美加子 印</td></tr>
<tr><td>副 査</td><td>尾林 栄治 印</td></tr>
</table>

論文審査の結果の要旨

視床下部性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）制御因子とされるキスペプチンは下垂体にも存在するが、その生物学的意義の詳細は不明である。今回、下垂体プロラクチン産生細胞におけるキスペプチンによる分泌制御に関してプロラクチン産生細胞株である GH3 細胞を用いて解析した。GH3細胞には内因性キスペプチン受容体（Kiss1R）が存在するが、キスペプチンは Kiss1R 過剰発現下においてのみプロラクチンプロモーター活性を濃度依存性（1～1000 nM）に増加させた。同細胞においてキスペプチンはERK経路、cAMP/cAMP-dependent protein kinase（PKA）経路の双方を活性化した。キスペプチンと甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンとの同時刺激ではプロラクチンプロモーター活性に相乗・相加作用は認めず、pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) との同時刺激では相加効果を認めた。キスペプチンと PACAP の同時刺激では ERK 活性、cAMP/PKA 活性の双方を更に増強させた。エストラジオールは GH3 細胞における内因性 Kiss1R 発現を増加させると共に、キスペプチンによるプロラクチン遺伝子発現を増加させた。今回の結果により、キスペプチンは Kiss1R 発現を制御するエストラジオールの存在下で、下垂体におけるプロラクチン産生に関して生理的に重要な役割を演じている可能性が示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

下垂体プロラクチン産生細胞株におけるキスペプチンによるプロラクチン分泌調節機構に関し、エストラジオールによる Kiss1R 発現制御も含めて詳細な解析がなされた。申請者による発表・質疑も十分に博士の学位に値すると考えられた。　（主査：金﨑啓造）

申請者は、視床下部 GnRH ニューロンを介して視床下部-下垂体-性腺軸を制御する神経ペプチドであるキスペプチンが、さらに下垂体におけるプロラクチン産生にも直接関与する可能性を示した。関連分野の知識も有しており学位授与に値すると認める。　（副査：土屋美加子）

申請者は、キスペプチンの生理機能解析を行い、プロラクチン産生細胞におけるキスペプチンの新たな作用を見出した。研究に用いた手法のみならず、背景の知識を用いた議論もできることから、博士の学位授与に値すると判断した。　（副査：尾林栄治）

（備考）要旨は、それぞれ４００字程度とする。