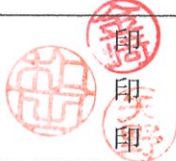


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲)・乙	氏名	Tumurgan Zolzaya	
学位論文名	Role of Activin, Follistatin, and Inhibin in the Regulation of Kiss-1 Gene Expression in Hypothalamic Cell Models		
学位論文審査委員	主査	金崎 啓造	
	副査	和田 孝一郎	
	副査	矢野 彰三	

論文審査の結果の要旨

女性の生殖機能を制御する視床下部-下垂体-性腺軸(HPG axis)の頂点に視床下部キスペプチン(Kiss-1)ニューロンが存在する。弓状核(ARC)、前腹側周囲核(AVPV)のKiss-1ニューロンは、エストラジオール(E2)により負、正のそれぞれ相反するフィードバック機構を介してHPG axisの調節を行う。アクチビン、インヒビン、フォリスタチンは卵巣、下垂体、脳内に広く分布しHPG axisを含め多彩な生理機能を有するが、視床下部におけるKiss-1ニューロン制御における意義は未解明である。今回申請者は、マウス視床下部Kiss-1発現ニューロン不死化細胞株(ARC領域由来：mHypoA-55細胞、AVPV領域由来：mHypoA-50細胞)を用いてアクチビン、インヒビン、フォリスタチンによるKiss-1発現調節機構を解析した。mHypoA-55細胞におけるKiss-1 mRNA発現は、アクチビンにより増加し、フォリスタチン及びインヒビンAにより抑制された。また、アクチビン、キスペプチン、GnRHにより誘導されるmHypoA-55細胞におけるKiss-1 mRNA発現もフォリスタチン及びインヒビンAにより抑制された。mHypoA-50細胞ではこれらの変動は認められなかった。アクチビンとインヒビンは一部共通するサブユニットのヘテロ・ホモ2量体で構成されるが、これらサブユニットのうち β_A 鎖、 β_B 鎖、 α 鎖、及びフォリスタチンがmHypoA-55細胞に存在し、アクチビンとインヒビンに共通する β_A 鎖、 β_B 鎖、フォリスタチンのタンパク発現量はmHypoA-50細胞に比してmHypoA-55細胞に多かった。mHypoA-55細胞における α 鎖、フォリスタチンのmRNA発現はE2(100 nM)により有意に増加した。今回の解析より、視床下部ARC領域Kiss-1ニューロンにおけるE2による負のフィードバック機構に関し、E2により制御を受けたアクチビン、インヒビン、フォリスタチンが介在する複雑な制御系が存在す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

視床下部キスペプチン(Kiss-1)ニューロンの生殖機能調節における役割に注目が集まっている。エストラジオールによる制御を受けた視床下部ARC領域におけるアクチビン、インヒビン、フォリスタチンを介したKiss-1発現制御の可能性を示した今回の研究は、女性生殖研究における新たな展開を示した。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 金崎啓造)

中枢における生殖機能の制御系は複雑であり、不明な点が多い。申請者は視床下部でのKiss-1発現調節機構にアクチビンやフォリスタチンが複雑に関与していることを初めて見出した。本研究は生殖機能制御系の研究に重要な知見をもたらすものであり、関連する知識も豊富なことから博士の学位を授与するに値すると判定した。

(副査 和田孝一郎)

申請者は、女性の生殖機能制御の中心的役割を担うキスペプチンの遺伝子発現調節機序について、マウス視床下部由来の2種類の細胞株を用いて詳細に検討した。質疑応答は的確で、関連領域の学識、考察力とも充分であり、博士の学位授与に値すると判断した。

(副査 矢野彰三)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。