




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	岡田 裕枝	
学位論文名	Hyperandrogenism induces proportional changes in the expression of Kiss-1, Tac2, and DynA in hypothalamic KNDy neurons		
学位論文審査委員	主査	藤谷 昌司	
	副査	和田 耕一郎	印 
	副査	山本 昌弘	印 
論文審査の結果の要旨			
<p>多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は、①月経異常、②多嚢胞性卵巣、③血中男性ホルモン高値またはLH基礎値高値かつFSH基礎値正常、であることが特徴である。月経周期は視床下部-下垂体-性腺軸(HPG axis)のフィードバック機構によって制御されており、PCOSも、HPG軸に異常があると考えられているが、月経異常の発症機序の詳細については未解明である。このため、申請者はネガティブフィードバック機構に関与する、視床下部弓状核(ARC)のキスペプチン発現ニューロン(KNDyニューロン)が、高アンドロゲン状態に影響されている可能性があると考え研究を行った。</p> <p><i>in vitro</i>の実験では、KNDyニューロンの細胞モデルであるmHypoA-55細胞をアンドロゲンで刺激した際に、キスペプチンをコードする<i>Kiss-1</i>遺伝子、Neurokinin B(NKB)をコードする<i>Tac3</i>遺伝子発現が増加し、ダイノルフィンA(DynA)をコードする<i>Dynorphin A</i>の発現は変化しなかった。蛋白発現はキスペプチンおよびNKBは増加し、DynAは減少した。</p> <p>次に<i>in vivo</i>の実験では、有卵巣の雌ラットにジヒドロテストステロン(DHT)を投与し、視床下部における<i>Kiss-1</i>、<i>Tac3</i>遺伝子の発現増加が観察されたが、<i>Dynorphin A</i>は変化がみられなかった。</p> <p>その他、KNDyニューロンからのNKB、DynAがオートクライン、パラクライン様式でKNDyニューロン自身に影響を及ぼしている可能性について確認したが、変化はみられなかった。また、PCOS患者では高プロラクチン血症をしばしば合併するため、プロラクチン刺激によるKNDyニューロンの変化についても調べたが変化はなかった。</p> <p>今回の解析により、卵巣などから分泌され、血中でアンドロゲンが高値になることにより、視床下部におけるKNDyニューロンのキスペプチン、NKB発現の割合が増え、HPG axisに異常をきたす可能性が考えられた。本成果により、抗アンドロゲン療法がPCOSの月経異常の治療として確立できる可能性があり、臨床的にも重要な研究であると考えられる。</p>			
最終試験又は学力の確認の結果の要旨			
<p>申請者は、PCOSの病態における高アンドロゲン血症に着目し、月経周期を制御する視床下部-下垂体-性腺軸における、フィードバック機構への影響をKNDyニューロンの細胞モデル、およびラットにて研究を行った。研究も興味深く、申請者は基礎的な周辺知識を豊富にもち、受け答えも確かであり博士の学位授与に値すると判断した。(主査：藤谷 昌司)</p> <p>テストステロンやDHT等の負荷下でキスペプチンやNKB等の発現が増加したことにより、同ホルモンがARC領域におけるKNDyニューロンを通じてHPG axisのFeedback機構に作用していることを基礎研究で示した。その結果は婦人科・不妊領域で問題となるPCOSの病態解明と新たな治療法の探索に有効な可能性が示唆された。本研究で実施した基礎研究内容とデータの解釈、臨床背景を踏まえた研究の方向性を示した総括は、学位授与に値すると判定した。(副査：和田耕一郎)</p> <p>学位申請者は、女性生殖機能障害において重要な視床下部-下垂体-性腺系機能障害モデルとして、マウス視床下部弓状核<i>Kiss-1</i>発現ニューロン細胞株mHypoA-55細胞と有卵巣雌ラットで実験を行った。アンドロゲン刺激下でNKB、DynAを介するキスペプチン産生制御の可能性を示し、PCOSのような女性生殖機能障害の病態解明に寄与する研究成果を提示した。発表・質疑応答に際し豊富な学識を備えており、博士に資する者としての学位授与を推薦する。(副査：山本 昌弘)</p>			

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。