


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

<p>①・乙</p>	<p>氏名</p>	<p><u>Susdiaman S Yacca</u></p>	
<p>学位論文名</p>	<p>Changes in Pituitary Gonadotropin Subunits and Hypothalamic Kiss-1 Gene Expression by Administration of Sex Steroids in Ovary-Intact Female Rats</p>		
<p>学位論文審査委員</p>	<p>主査 副査 副査</p>	<p>金崎 啓造 和田 孝一郎 横田 茂文</p>	

論文審査の結果の要旨

性ステロイドは視床下部-下垂体-性腺軸におけるネガティブフィードバック機構に重要な役割をもつ。下垂体ゴナドトロピンである黄体形成ホルモン(LH)と卵胞刺激ホルモン(FSH)は、共通するゴナドトロピンサブユニット α (CG α)とそれぞれに特異的なLH β とFSH β サブユニットとのヘテロ2両体として構成される。申請者は性ステロイドホルモンであるエストラジオール (E2)、プロゲステロン (P4) 及び男性ホルモンであるジヒドロテストステロン(DHT)が下垂体の標的細胞に直接作用を有するかどうかについて、下垂体ゴナドトロピン産生モデルL β T2細胞を用いた*in vitro*解析を行った。また*in vivo*解析として性ステロイドホルモンを有卵巣雌ラットへ投与した際の下垂体及び視床下部の遺伝子発現変化について検討した。L β T2細胞を用いた*in vitro*解析においてCG α 及びLH β サブユニットのプロモーター活性・遺伝子発現は高濃度E2、P4により有意に増加したが、高濃度DHTでは抑制された。FSH β サブユニットはいずれにおいても変化しなかった。*in vivo*実験ではE2持続投与により性周期はやや乱れたが発情期を認めた。P4及びDHTの持続投与では性周期は消失した。下垂体内ではE2、P4の投与により全てのゴナドトロピンサブユニット発現は減少し血清LHも抑制されたが、DHT投与による変化は無かった。視床下部前方領域に存在するキスペプチンニューロンはステロイドホルモンによるネガティブフィードバック機構の中核とされ、一方、視床下部後方領域のキスペプチンニューロンは排卵を制御するポジティブフィードバックを制御するとされている。視床下部前方領域のキスペプチン遺伝子 (Kiss-1発現) はE2、P4投与で有意に減少し、DHT投与で増加した。視床下部後方領域のKiss-1発現はE2投与で有意に減少したが、P4、DHT投与で変化は認めなかった。今回の解析結果において性ステロイドの影響は視床下部と下垂体で一部相反するものであり、性ステロイドは下垂体及び視床下部の双方に作用するものの、下垂体ゴナドトロピン発現に関しては視床下部キスペプチンニューロンの強い支配下にあると考えられた。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は性ステロイドの視床下部・下垂体におけるfeedback機構に関して下垂体構成細胞、有卵巣雌ラットを用いて解析した。本解析で、性ステロイドによる視床下部キスペプチンニューロンを介した制御機構の一部が明らかになるとともに、最終審査では実験系の限界に関しても明快に述べることができ、関連知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。(主査 金崎啓造)

申請者は視床下部における性ステロイドによる制御機構について検討を行い、キスペプチンによるユニークな制御系を明らかにした。本研究は性ステロイドによる制御機構の一端を明らかにするものであり関連する知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。(副査 和田孝一郎)

申請者は培養細胞を用いた*in vitro*解析と有卵巣ラットを用いた*in vivo*解析により、性ホルモンの制御機構の一端を明らかにした。これは性ホルモンの複雑なフィードバック機構を解明するための知見を提供する。関連した知識も十分であり、学位授与に値すると判断した。(副査 横田茂文)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。