

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 NGUYEN XUAN PHUOC

論 文 題 目

Effect of the Neuropeptide Phoenixin and Its Receptor GPR173
During Folliculogenesis


(卵胞発育における神経ペプチドPhoenixinとその受容体GPR173
の作用)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員


豊國伸哉

豊國伸哉 

名古屋大学教授

委員

後藤百万

後藤百万 

名古屋大学教授

委員

濱嶋信之

濱嶋信之 

名古屋大学教授

指導教授

吉川史隆

吉川史隆 

論文審査の結果の要旨

Phoenixin は生殖器系の調節に関与する新しい視床下部神経ペプチドである。Phoenixin はその受容体である GPR173 を介して作用し、cAMP / PKA / CREB 経路を活性化させる。また、Phoenixin および GPR173 は両方ともヒト卵胞において発現され、卵胞が成長するにつれて顆粒膜細胞における発現をさせる。100nM で 24 時間の Phoenixin 処理は HGrCl の増殖を誘導し、CYP19A1、FSHR、LHR、および KITL の発現レベルを有意に増加させたが、NPPC 発現レベルを減少させた。これらの効果は GPR173 siRNA によって抑制された。培地中の CREB1、pCREB、および エストラジオール (E₂) 産生の発現レベルは、濃度依存的に、Phoenixin 処理によって有意に増強された。また、Phoenixin はマウス卵巣組織培養モデルにおいて卵巣領域を有意に増加させ、より成熟化した卵母細胞の排卵数を増加させた。まとめると、Phoenixin は GPR173 受容体を介して卵胞の成長を促進する卵巣内因子である。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Phoenixin 受容体である GPR173 に関するラットにおける研究で、2013 年 Yosten GL らは Phoenixin は正常な性周期に不可欠と報告している。2016 年 Stein LM らはラットに GPR173 の siRNA を脳室内投与したところ、ラットの性周期が 2 倍に延長し、Phoenixin 誘導性の発情間期血中黄体化ホルモン濃度の促進が消失したと認めている。

現在 Phoenixin のノックアウトモデルは存在しない。Phoenixin 受容体 GPR173 のノックアウトマウスは存在しており、妊孕性が確認されている。しかし、このモデルマウスを用いた研究は脳においてのみ報告されており、卵巣での報告はない。

2. 血中にも Phoenixin は測定されており、視床下部で産生された Phoenixin が血流を介して卵巣内の卵胞の顆粒膜細胞に直接作用する可能性は考えられる。しかし、同様に生殖の制御に関連しているものの、視床下部で産生された Phoenixin は主に視床下部で働き、卵巣で産生された Phoenixin は主に卵巣で顆粒膜細胞において autocrine および paracrine に働くなど、視床下部と卵巣で産生された Phoenixin は主に、それぞれ局所的に働くと考えられる。

3. Phoenixin の上流シグナル因子もしくは誘導因子に関する報告はほとんどされていない。2018 年 Mcilwraith らは、視床下部での Phoenixin 発現は、パルミチン酸・ドコサヘキサエン酸・オレイン酸によって制御されていると報告しており、Phoenixin は全身の栄養状態を視床下部で感知し、生殖能力を調整する約割を果たしている可能性が示唆された。卵巣における Phoenixin の制御因子の報告はまだなく、今後さらなる研究が必要と考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	NGUYEN XUAN PHUOC
試験担当者	主査	豊國伸哉	副査	後藤百万
	副査 ₂	濱嶋信之	指導教授	吉川史隆
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Phoenixinがラット性周期に及ぼす影響について説明せよ。またPhoenixinのノックアウトモデル動物の表現型について説明せよ。 2. Phoenixinは卵巣でも産生されていたが、主には視床下部で産生されている。視床下部で産生されたPhoenixinが卵巣に直接作用する可能性はあるのか。 3. Phoenixin の上流のシグナル因子もしくは Phoenixin を誘導する因子は何か？ <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				