

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 清水 顕

論 文 題 目

Molecular mechanism of FSHR expression induced by BMP15  
in human granulosa cells

(ヒト顆粒膜細胞における BMP15 による FHR 誘導機序)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 百 石 

名古屋大学教授

委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸 成 

名古屋大学教授

指導教授

志川 史 隆 

## 論文審査の結果の要旨





正常な卵胞発育には卵胞を構成する顆粒膜細胞が FSH（卵胞刺激ホルモン）への反応性を獲得することが必要不可欠である。顆粒膜細胞は FSHR（卵胞刺激ホルモン受容体）を発現することで FSH への反応性を獲得する。Bone morphogenetic protein 15 (BMP15) は卵子由来の卵胞発育促進因子であり FSHR の発現制御にも関与していると考えられる。今回ヒト不死化非黄体化顆粒膜細胞 (HGrC1) を用いて、BMP15 による FSHR の誘導機序を確かめた。検討の結果、BMP15 は Smad 1/5/8 のリン酸化、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性を亢進し、FSHR プロモーター領域のアセチル化および転写因子 (USF1/2) の結合を亢進していた。また BMP15 は p38 MAPK および USF1 のリン酸化を促進していた。以上により BMP15 による Smad および non-Smad 経路による FSHR 誘導の機序が示された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 顆粒膜細胞は FSHR と LHR (黄体形成ホルモン受容体) を発現しており、HGrC1 においても以前に発現が確認されている。今回の論文にデータは示されていないが、HGrC1 に BMP15 を添加して LHR の発現への影響も調べたが、FSHR で確認されたような効果は認めなかった。
2. 卵巣組織培養に応用することで BMP15 の卵胞発育への効果を確認することが可能であり、免疫染色で FSHR の発現を評価することで BMP15 の FSHR 誘導効果も確認することは可能であると考えられる。
3. 下垂体からの FSH は顆粒膜細胞に発現する FSHR に結合して卵胞発育を促すと同時に CYP19A1 の発現を誘導し estradiol の生成を促す機序がこれまでに考えられている。今回 BMP15 を HGrC1 に添加し、CYP19A1 の発現が誘導され estradiol の生成が促進されたことを示した。
4. BMP15 が卵胞発育促進因子である特徴から、BMP15 遺伝子変異と早発閉経、多嚢胞性卵巣症候群との関係が報告されているが、BMP15 がこれらの疾患へ関与する生物学的メカニズムをはじめ不明な点が多い。
5. 不妊治療における新しい卵胞発育の方法としての応用、あるいは反対に BMP15 の働きを抑えることで卵胞発育を抑制するような新しい避妊方法への応用も期待される。

本研究は卵胞発育における BMP15 の役割を解明する上で、重要な知見を提供した。

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	清水 顕
試験担当者	主査 後藤 百乃 	副査 <sub>1</sub> 有馬 寛 	
	副査 <sub>2</sub> 豊岡 伸哉 	指導教授 志川 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"> <li>1. BMP15のFSHR誘導効果は限定的なものかどうかについて</li> <li>2. FSHRの誘導効果を卵巣組織培養で確認することについて</li> <li>3. BMP15がFSHRを誘導した下流への影響について</li> <li>4. BMP15の働きが欠如することの生体への影響について</li> <li>5. BMP15の臨床への応用について</li> </ol> <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>			