

氏 名 TUMURBAATAR TUVSHINTUGS  
学位の種類 博士（医学）  
学位記番号 甲第565号  
学位授与年月日 令和3年3月15日  
審査委員 主査 教授 藤谷 昌司  
副査 教授 斎藤 洋司  
副査 准教授 桑子 賢一郎

### 論文審査の結果の要旨

視床下部弓状核(ARC)と前腹側周囲核 (AVPV) 領域に存在するキスペプチン (Kiss-1) ニューロンはそれぞれエストラジオール (E2) によるネガティブフィードバックとポジティブフィードバック機構の中核と考えられている。申請者はKiss-1を発現する2種類の細胞株、mHypoA-55とmHypoA-50細胞を用いて実験を行った。mHypoA-55細胞は、ネガティブフィードバック中枢であるマウス視床下部ARC領域由来のKiss-1発現ニューロンを不死化した細胞株である。また、mHypoA-50細胞は、ポジティブフィードバック中枢であるマウスAVPV領域由来のKiss-1発現ニューロンを不死化した細胞株である。これらの細胞を用いてエストラジオール (E2) によるそれぞれのフィードバック機構にNeurotensin(NT)、Corticotropin-releasing hormone (CRH)、RFamide-related peptide-3 (RFRP-3)が介在するかどうか検討した。

まず、mHypoA-55細胞にはKiss-1の他NTとCRHも発現しており、NT及びCRHはE2により発現が増加することが分かった。またNT、CRH刺激はmHypoA-55細胞のKiss-1発現を有意に減少させた。mHypoA-55細胞にはGonadotropin-inhibitory hormoneであるRFRP-3も発現しており、同細胞のRFRP-3発現はメラトニン刺激で増加し、かつE2刺激でも上昇することが分かった。RFRP-3及びメラトニンはmHypoA-55細胞内のNT及びCRH発現を増加させた。

一方mHypoA-50細胞にもNT、CRHは発現し、E2刺激でそれらは増加した。しかし、NT、CRHで刺激するとKiss-1発現は有意に増加し、mHypoA-55細胞における反応と反対の作用を示した。NT及びCRHはE2の影響で共に増加するが、ARC領域及びAVPV領域におけるKiss-1発現細胞におけるKiss-1発現に対して異なる作用をもつ。このことから、これらの因子はE2によるネガティブフィードバック及びポジティブフィードバックを規定する因子である可能性が示唆された。