

氏 名	S U S D I A M A N S U D I N Y A C C A		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第643号		
学位授与年月日	令和6年3月22日		
審 査 委 員	主査 教授	金崎 啓造	
	副査 教授	和田 孝一郎	
	副査 准教授	横田 茂文	

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。