

氏 名	岡田 裕枝
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第638号
学位授与年月日	令和6年3月15日
審 査 委 員	主査 教授 藤谷 昌司
	副査 教授 和田 耕一郎
	副査 准教授 山本 昌弘

論文審査の結果の要旨

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は、①月経異常、②多嚢胞性卵巣、③血中男性ホルモン高値またはLH基礎値高値かつFSH基礎値正常、であることが特徴である。月経周期は視床下部-下垂体-性腺軸(HPG axis)のフィードバック機構によって制御されており、PCOSも、HPG軸に異常があると考えられているが、月経異常の発症機序の詳細については未解明である。このため、申請者はネガティブフィードバック機構に関与する、視床下部弓状核(Arc)のキスペプチン発現ニューロン(KNDyニューロン)が、高アンドロゲン状態に影響されている可能性があると考え研究を行った。

*in vitro*の実験では、KNDyニューロンの細胞モデルであるmHypoA-55細胞をアンドロゲンで刺激した際に、キスペプチンをコードする*Kiss-1*遺伝子、Neurokinin B(NKB)をコードする*Tac3*遺伝子発現が増加し、ダイノルフィンA(DynA)をコードする*Dynorphin A*の発現は変化しなかった。蛋白発現はキスペプチンおよびNKBは増加し、DynAは減少した。

次に*in vivo*の実験では、有卵巣の雌ラットにジヒドロテストステロン(DHT)を投与し、視床下部における*Kiss-1*、*Tac3*遺伝子の発現増加が観察されたが、*Dynorphin A*は変化がみられなかった。

その他、KNDyニューロンからのNKB、DynAがオートクライン、パラクライン様式でKNDyニューロン自身に影響を及ぼしている可能性について確認したが、変化はみられなかった。また、PCOS患者では高プロラクチン血症をしばしば合併するため、プロラクチン刺激によるKNDyニューロンの変化についても調べたが変化はなかった。

今回の解析により、卵巣などから分泌され、血中でアンドロゲンが高値になることにより、視床下部におけるKNDyニューロンのキスペプチン、NKB発現の割合が増え、HPG axisに異常をきたす可能性が考えられた。本成果により、抗アンドロゲン療法がPCOSの月経異常の治療として確立できる可能性があり、臨床的にも重要な研究であると考えられる。