氏　　名	原田　　崇
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第２９５号
学位授与年月日	平成２０年３月２４日
審　査　委　員	主査　教授　中村　守彦
	副査　教授　杉本　利嗣
	副査　教授　山口　清次

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Adenylate cyclase activating polypeptide 1 (ADCYAP1)は、Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)と同様に下垂体ゴナドトロピンの生合成に関与している。申請者は、マウス下垂体由来のL・T2細胞を用いて、ADCYAP1刺激によるゴナドトロピンサブユニット遺伝子の活性化に対する細胞内情報伝達経路を検討した。その結果、ADCYAP1刺激により細胞内cAMP濃度は有意に増加し、・、LH・およびFSH・サブユニットプロモータは活性化されるが、特に・-サブユニットプロモーターが強く活性化されること、またmRNAの発現も同様であることを明らかにした。一方、ADCYAP1はMitogen-activated protein kinase3/1 (MAPK3/1)を強く活性化し、この活性化をERK阻害剤(U0126)とPKA阻害剤(H89)が完全に抑制することを認めた。このことから、ADCYAP1によるMAPK3/1の活性化はcAMP/PKA経路依存性であることが示された。さらにcAMP/PKAによる・-サブユニットプロモーターの活性化をH89あるいはU0126が部分的に抑制し、H89とU0126の同時投与によりさらに強く抑制するものの完全には抑制しないことを明らかにした。これらの結果は、下垂体由来L・T2細胞においてADCYAP1は全てのゴナドトロピンサブユニットプロモーターを活性化するが、特に・-サブユニットを強く発現させること、その細胞内情報伝達経路としてcAMP/PKA経路およびcAMP/PKA依存性MAPK3/1の活性化の両者が重要な役割を演じているが、別経路も存在することを強く示唆する。本研究は、ADCYAP1で刺激を受けた単一ゴナドトロピン産生細胞において、ゴナドトロピンサブユニット遺伝子の活性化機構を初めて明らかにした点で意義が大きく、学位授与に値すると判断した。