

氏 名	Purwana Indri Nuryani
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第372号
学位授与年月日	平成24年3月21日
審 査 委 員	主査 教授 松本 健一 副査 教授 竹下 治男 副査 教授 山口 清次

論文審査の結果の要旨

申請者は、視床下部産生ホルモンである性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）刺激による下垂体前葉ゴナドトロピン（LH、FSH）の遺伝子発現調節機構を明らかにすることを目的として研究を行った。まず、下垂体前葉ゴナドトロピン産生細胞株（LβT2）を用い、GnRH刺激によるExtracellular signal-regulated kinase（ERK）（本論文ではMAPK3/1と表記）の活性化とERK脱リン酸化酵素であるMAP kinase phosphatase 1（本論文ではDUSP1と表記）の発現による、LHβとFSHβの遺伝子発現への影響について検討した。その結果、GnRH刺激によりMAPK3/1は活性化されDUSP1は増加した。また、DUSP1の発現は部分的にMAPK3/1活性依存的であった。次に、DUSP1阻害剤、DUSP1ノックダウン発現系、DUSP1過剰発現系を用いた研究から、DUSP1は、LHβとFSHβの遺伝子発現に対して、MAPK3/1の脱リン酸化を介した間接的な作用と新たに見出した直接的な作用の両方を併せ持つことが示唆された。また、申請者の研究室独自に完成させた独創性の高い実験系であるペリフュージョンシステムを用いてGnRHパルスの刺激実験を行なったところ、GnRHパルスの高頻度刺激で特異的にDUSP1の高発現が生じ、一方、低頻度刺激ではDUSP1の発現変動は見られないことが明らかとなった。さらには、単一GnRHパルスで生じる一過性のMAPK3/1のリン酸化・脱リン酸化反応にはDUSP1は関与しないこと、高頻度GnRHパルス刺激により特異的に発現したDUSP1がGnRHパルス頻度依存性のMAPK3/1の活性化パターンを調節している可能性を示唆した。本研究は、GnRH刺激によるMAPK3/1活性依存性LHβ及びFSHβの遺伝子発現とGnRHパルス頻度依存性LHβ及びFSHβの特異的発現におけるDUSP1の役割を明らかにしたもので、GnRHによるゴナドトロピン発現調節機構を解明する上で極めて重要な知見であり、独創性が高く学位授与に十分値すると判断した。