

氏名	折出 亜希
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第331号
学位授与年月日	平成22年3月18日
審査委員	主査 教授 杉本 利嗣 副査 教授 並河 徹 副査 教授 益田 順一

論文審査の結果の要旨

申請者は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) のプロラクチン (PRL) 発現促進機序の解明を目的に、PRL産生GH3細胞株を用いて、TRH刺激によるERK活性化反応、ERKの脱リン酸化酵素MKP-1発現そしてPRL発現を検討した。刺激方法として静止実験においては持続刺激と一過性刺激を、還流実験では持続刺激とパルス刺激を用いた。静止持続刺激ではERKはTRH刺激10分後より活性化され、60分後以降不活性化された。MKP-1はTRH刺激60分後より発現を認めた。持続還流刺激でもERK活性化及びMKP-1発現は同様のパターンを示した。TRHパルス刺激では、ERKは刺激毎に活性化され、活性化反応は持続しなかった。単一パルス刺激ではMKP-1は発現しなかった。PRL発現に関しては、持続還流刺激より持続静止刺激の方がよりプロモーターは活性化された。持続還流刺激と30分間隔TRHパルス刺激では同程度の活性化であった。1回みのパルス刺激では十分なプロモーター活性が得られなかった。次にERK、MKP-1とPRL発現の関連についての検討では、ERK阻害剤U0126によりTRH刺激によるMKP-1発現、PRLプロモーター発現が抑制された。TRHによるERK活性化はMKP-1阻害剤triptolideにより促進されたが、PRL発現は抑制された。また、MKP-1 siRNAにより、PRL発現は抑制された。

以上の結果より、TRHによるERK活性化はPRL発現に重要であるが、さらに複雑な細胞内情報伝達機序が存在すること、またMKP-1はPRL発現に対する直接作用をもつ可能性が示された。本研究成果は高PRL血症の病因・病態を解明する手がかりとしての意義がある。