

氏 名	と やま りゅう すけ 外 山 隆 介
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2951 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Impaired regulation of gonadotropins leads to the atrophy of the female reproductive system in <i>klotho</i> -deficient mice (ゴナドトロピン制御破綻による <i>klotho</i> マウス雌生殖器官の萎縮)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 井 信 吾 教 授 小 川 修 教 授 芹 川 忠 夫

論 文 内 容 の 要 旨

klotho マウスは生殖腺を含め複数の組織で病理的表現形を示し、ヒト早老症に似た症候群を呈する。このマウスで欠損している Klotho タンパクは多数の臓器に対し老化を抑制するホルモン作用を持つことが提唱されている。そこで本研究では雌生殖腺を用いて、*klotho* 欠損が生殖腺を含め全身に作用を及ぼすメカニズムを組織学的及び分子生物学的アプローチによって明らかにすることを目的とした。

まず、生殖腺の形態学的観察を行った。*klotho* マウス卵巣では卵胞期以降の卵胞成熟が観察されず多数の閉鎖卵胞が存在した。子宮では内膜の萎縮が観察された。次に、*in situ* hybridization 法による卵巣での遺伝子発現解析を行い、FSHR (卵胞成熟ホルモン受容体) の発現は野生型と顕著な差は見られないが、LHR (黄体ホルモン受容体) と P450arom (チトクロム p450 アロマターゼ) が殆ど発現していないことを明らかにした。以上の形態観察及び遺伝子発現解析により卵胞期への移行 (卵胞腔の形成) 不全が病態の一つであり、これが不妊の直接の原因であることを明らかにした。

次に、卵胞腔形成不全の原因を明らかにすることを試みた。野生型へ移植された *klotho* マウス卵巣からは仔がもたらした。この結果は卵胞成熟に必要な卵巣外の液性因子が *klotho* マウスで不足していることを意味している。この因子が Klotho でなく FSH であることを以下で示した。

1. 卵胞期への移行には FSH が必須であると提唱されている。2. *klotho* マウスでの血中 FSH 濃度は周期性が見られず一定した低値をとる。3. FSH 投与は卵胞腔の形成と遺伝子発現を誘導した。

また下垂体での免疫染色観察を行った。この結果、ゴナドトロピン産生細胞での FSH と LH の存在量の低下も明らかにした。下垂体では GH (成長ホルモン) 産生細胞の形態異常が報告されている。以上の結果から、Klotho 作用の少なくとも一部は下垂体ホルモンを介したものであることを示した。さらに、ゴナドトロピンの上流に位置する GnRH の投与も卵胞腔の形成及び遺伝子発現を誘導した。この結果より、Klotho の作用部位は GnRH より上流にあると推測した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

klotho マウスは生殖腺を含め複数の組織で異常がみられ、ヒト早老症に似た症候群を呈する。本研究では雌生殖腺に注目し、Klotho が作用する分子メカニズムの解明を目的とした。

klotho マウス卵巣では卵胞期以降の卵胞成熟が進行しないこと、FSHR の発現は野生型と顕著な差は見られないが、LHR と p450アロマターゼが殆ど発現していないことから、卵胞期への移行 (卵胞腔形成) 不全が不妊の直接の原因であると考えた。

野生型へ移植された *klotho* マウス卵巣から仔が得られたことから、卵胞成熟に必要な卵巣外の因子が *klotho* マウスで不足していることが示された。*klotho* マウスでの血中 FSH 濃度は一定した低値をとり、FSH 投与は卵胞腔の形成と遺伝子発現を誘導したことから、不足する因子は FSH であると示唆された。

下垂体でのゴナドトロピン産生細胞での FSH の存在量が低下しており、FSH の上流に位置する GnRH の投与により、卵胞腔の形成及び遺伝子発現を誘導したことから、Klotho 作用の少なくとも一部は下垂体ホルモンを介したものであり、Klotho の作用部位は GnRH より上流にあると推測した。また、この系においては、Klotho が直接ホルモンとして作用してはいないことを示唆している。

以上の研究は、雌生殖腺器官における Klotho の作用点の解明に貢献し、下垂体ホルモン制御の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年2月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。