

学位授与番号：甲 1 0 4 7 号

氏 名：清原 美佳

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 9 月 13 日

学位論文名：

Involvement of gonadotropin-inhibitory hormone in pubertal disorders induced by thyroid status.

学位論文名（翻訳）：

（甲状腺ホルモンによる思春期発来異常における性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)の関与）

学位審査委員長：教授 東條克能

学位審査委員：教授 岡部正隆 教授 岡本愛光

# 論 文 要 旨

論文提出者名	清原美佳	指導教授名	井田博幸
--------	------	-------	------

## 主 論 文

Involvement of gonadotropin-inhibitory hormone in pubertal disorders induced by thyroid status.

(甲状腺ホルモンによる思春期発来異常における性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) の関与)

Mika Kiyohara, You Lee Son, Kazuyoshi Tsutsui

Scientific Reports. 2017; 7: 1042.

## 要 旨

甲状腺ホルモンが思春期発来に影響を与えることは知られており、視床下部一下垂体-甲状腺軸と視床下部一下垂体-性腺軸の相互作用が関与していることが考えられるが、その正確なメカニズムは明らかになっていない。性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (gonadotropin-inhibitory hormone: GnIH) は、ゴナドトロピンを抑制する新たに発見された視床下部由来の神経ペプチドである。思春期発来前早期に減少することも報告されていることから、思春期発来制御に関与することが示唆されている。本研究では、甲状腺ホルモンが GnIH を介して思春期発来に影響を与えることを検討した。甲状腺機能低下状態にした雌マウスでは、思春期発来は遅延し、GnIH 発現の増加と下垂体-性腺軸の抑制を認めた。さらに、GnIH ノックアウトマウスでは甲状腺機能低下状態による思春期遅発作用が消退したことから、甲状腺機能低下状態では GnIH 発現の増加が思春期遅発をきたしていることが示唆された。一方、甲状腺機能亢進状態にした雌マウスでは、GnIH 発現の減少を認めたものの、思春期発来に異常はきたさなかった。このことから、抑制因子である GnIH の減少が表現型として出現しにくいこと、他の生殖制御因子とのバランスで思春期が制御されていることが示唆された。また、甲状腺ホルモンによる間脳の培養系においても、GnIH に対する抑制効果が認められ、甲状腺ホルモン受容体が GnIH ニューロンに発現していることも明らかとなった。さらに、GnIH 遺伝子のプロモーター領域におけるエピジェネティックな変化も、甲状腺ホルモンによる GnIH 遺伝子発現の変化と一致していた。本研究により、GnIH が甲状腺ホルモンによる制御を受け、視床下部一下垂体-甲状腺軸と視床下部一下垂体-性腺軸の介在因子として作用し、思春期の制御に関与するという新たな制御機構を明らかにした。

## 学位論文審査の結果の要旨

清原美佳氏の学位論文審査結果を報告します。清原美佳氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文の日本語タイトルは「甲状腺ホルモンによる思春期発来異常における性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) の関与」であり、Scientific Reports 2017年7巻1号に掲載されました。同誌の2016/2017年のインパクトファクターは4.259です。指導教授は井田博幸教授であります。

学位審査は8月23日に審査委員である岡部正隆教授、岡本愛光教授のご列席のもと公開で行われました。清原氏の口頭発表に続いて口頭試問を行いました。席上、「思春期の開始の指標であるGnRHの変化がないのに、思春期の発来に変化が見られたことをどのように説明するか。GnRHの脈動的分泌の評価は行っているか。サンプリングはどのタイミングで行っているのか。」「LHサージの影響はないのか。」「GnIHノックアウトマウスはどのように作製しているのか。いつからGnIHの発現はノックアウトされているのか。先天的にノックアウトされている場合、視床下部の発達など神経ネットワークへの影響はないのか。思春期発来前にノックダウンする方がよいのではないか。」「甲状腺機能異常の環境下では、甲状腺ホルモンのみならずTSHの変動がGnIHに影響を及ぼしている可能性はないか。In vivoの実験と間脳の培養系の実験で一部結果が異なるのは、TSHの影響の有無が関与していないか。」「LHのみならずFSHやAMHの評価はしていないか。」「将来的にどのような疾病で臨床応用の可能性があるか。」「免疫染色の強度に関して検討しているか。」「思春期以降の成人におけるGnIHの生理的意義は。」「本研究の結果は中枢レベルにおける甲状腺ホルモンの非ゲノム作用を示唆しているが、甲状腺ホルモンの非ゲノム作用を介在する受容体としてどのような候補があるか」など多くの質問がなされました。清原氏はこれらの質問に的確に回答いたしました。今回の清原氏の研究により、GnIHは視床下部-下垂体-性腺軸と視床下部-下垂体-甲状腺軸を繋げる新たな介在因子であることが明らかとなり、甲状腺ホルモンによる思春期発来制御において視床下部-下垂体-性腺軸のバランスを維持する重要な役割を担うことが示唆されました。本研究は甲状腺機能異常による思春期発来異常におけるGnIHの関与を示す初めての報告であり、これまで明らかでなかった甲状腺ホルモンによる思春期発来制御のメカニズムの解明に繋がる重要な知見が示されました。

以上今回の清原氏の研究はこの分野のさらなる病態の解明に大きな貢献が期待される内容です。口頭試問終了後、審査委員の間で慎重に審議を重ねた結果、学位申請論文として十分に価値ある内容であるとの結論に至りました。