

論文審査の結果の要旨

氏名 今岡達彦

本論文は3章からなり、第1章はコルタクチン結合タンパク質 (CBP) 90、第2・3章はトリプトファン水酸化酵素 (TPH) について述べられている。本論文は、プロラクチン (PRL) 遺伝子を欠損したマウスにおいて、PRL の補填によって乳腺で誘導されることがすでに見出されていたこれらの遺伝子について、分子レベル、細胞レベル、器官レベル、個体レベルでの発現解析および機能解析をおこなったものである。

第1章は、これまで脳特異的であるとされていた CBP90 遺伝子の発現が、マウス乳腺の腺房形成にともなって主に腺房において誘導されることを初めて明らかにし、これが腺房形成の分子マーカーとして有用であるという側面も示している。この結果は脳特異的に存在すると考えられていた CBP90 遺伝子の新たな機能を示唆している点で大きく評価されるし、また第2章以降で用いられる細胞培養系を評価するのに生かされている。

第2章は、乳腺での PRL による誘導が明らかにされていた TPH に着目し、まず、この誘導を再現する試験管内の系として、マウス乳腺上皮細胞の人工基底膜内での初代培養系を確立している。この細胞は形態からも分子マーカー CBP90 の発現の点からも腺房の性質をもつと考えられる。さらにこの系を駆使して PRL による TPH 遺伝子発現の誘導を解析し、この誘導が PRL の乳腺への直接作用であること、他の PRL 誘導性遺伝子である母乳タンパク質の誘導よりも緩慢であること、生理的な PRL 濃度での誘導作用が認められること、黄体ホルモンであるプロゲステロンによって誘導が抑制されること、その誘導が細胞内での新規タンパク質合成と Jak2 以外のタンパク質キナーゼを介していることを明らかにしている。TPH はセロトニン合成経路の重要な律速酵素であるため、セロトニン産生が行われる神経系・消化器系などとの関連は既に指摘されていたが、PRL というホルモンと結びつけて考えられたことはこれまでになく、PRL による誘導という考えも存在しなかった。しかし本章の研究はそれを明らかに提示するものであり、そのうえいくつかの重要な

解析も行っている。これらの点で、本章は評価しなければならない。いずれも重要な知見である中、とくに TPH の誘導が時間的な緩慢さと細胞内シグナルの点で母乳タンパク質と対照的であることを明らかにした点は、この TPH の機能を考える上でも大きな手懸かりとなって、第 3 章に生かされている。

第 3 章は、TPH の誘導の結果として合成されるセロトニンの機能を検討したものである。本章ではセロトニンが乳腺の機能を調節しているという大胆な仮説をたて、これを見事に検証している。具体的にはセロトニン受容体の乳腺における存在の可能性を示し、続いてセロトニン関連の薬剤を駆使して、第 2 章で確立された培養系におけるセロトニンの作用を検討し、セロトニンが細胞の分泌機能を抑制することを形態および分子レベルで確認している。またその生理的な役割については、PRL 存在下で乳腺の分泌機能が抑制されるべき状態として母乳消費の低下した状態を想定して実験を組み、母乳消費を実験的に停止させた乳腺で母乳産生の減少にともなって TPH 遺伝子の発現が増加することをつきとめ、母乳の産生量を調節するネガティブ・フィードバック因子としての役割を示唆した。本論文のもっとも重要な成果は、セロトニンが母乳産生を抑制的に調節しているというモデルを証拠とともに提示した点である。母乳の産生を調節する因子はこれまでにいくつか知られているが、乳腺内のネガティブ・フィードバックに関わるものはほとんど知られてきておらず、本論文が新たな因子を提示した成果は大きいと認めなければならない。また本論文の結論は、乳腺への作用という新たな機能を明らかにした点でセロトニンの生物学から見ても目新しいものとなっている。

なお、本論文第 1 章は松田学、Nelson D. Horseman、Jason A. Lockfeer、守隆夫との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。