

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 後藤正博

本研究はヒトの性分化が起こる妊娠初期の胎児における下垂体-副腎の制御系の役割を明らかにするため、これまで入手が困難であった同時期のヒト胎児組織の下垂体、副腎を実際に用いて免疫染色における ACTH、糖質コルチコイド受容体 (GR)、ステロイド合成酵素の発現、組織培養における ACTH やステロイドの分泌等を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 胎児副腎の免疫染色において StAR、CYP11A、CYP17、CYP21、CYP11B1/CYP11B2 は胎生 50～52 日より胎生 14 週まで持続して胎児層に発現し、これまで妊娠初期の胎児副腎における存在が疑問視されていた HSD3B2 とそれを制御する orphan 核内受容体である NGFI-B についても胎生 50～52 日より definitive zone に出現するが胎生 14 週までには消失することが示された。RT-PCR においても胎児副腎におけるステロイド合成酵素と ACTH 受容体である type 2 melanocortin receptor の発現が確認された。
2. 組織培養において胎生 8 週以降の副腎からコルチゾールが分泌されるが胎生 10 週には有意に減少していること、アンドロステンジオンやテストステロンなどのアンドロゲンも分泌されるが ACTH や forskolin を加えることによって有意に分泌量が増加することが示された。
3. 胎児下垂体の免疫染色においても胎生 50～52 日より ACTH、GR が発現し、胎生 10 週まで発現が持続することが示された。

4. 組織培養において胎生 8 週の下垂体から ACTH が分泌され、デキサメサゾンを加えることによって分泌量が抑制されることが示された。
5. ガスクロマトグラフィ/質量分析法を用い、コルチゾール、アンドロステンジオン、テストステロンなどのステロイドをあらかじめ封入した校正用サンプルと、上記 2. の組織培養の培養液からのサンプルを比較検討し、各ステロイドが検出される同一の質量電荷比、保持時間では同様の波形が見られたことより、上記 2. の実験で化学発光免疫測定法を用いて検出、測定されていたステロイドが正確であることを示した。

以上、本論文は妊娠初期のヒト胎児においても下垂体-副腎の制御系がすでに機能していることを明確にし、現在海外で行われている先天性副腎過形成症のハイリスク妊婦への早期胎児治療の理論的根拠を提示している。

また本論文は、これまで結論が出ていなかった胎児副腎における HSD3B2 の存在についても妊娠初期には一過性に出現し、それによってコルチゾールも合成・分泌されることを明らかにしている。さらに、本論文で提唱された妊娠初期におけるこの HSD3B2 の発現が副腎由来のアンドロゲンの合成を抑えて女性胎児の外内性器の男性化が起こらないよう保護しているという仮説は、これまで知られていなかった胎児副腎の新たな役割を示唆するものである。したがって、本論文はヒトの性分化および女性胎児の男性化の機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。