




琉球大学学術リポジトリ

Up-regulation of DUSP5 and DUSP6 by
gonadotropin-releasing hormone in cultured
hypothalamic neurons, GT1-7 cells

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2019-08-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 比嘉, 輝之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/44745

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	比嘉 輝之
論文審査委員	審査日	令和 元年 6月 28日	
	主査教授	荻谷 研一 	
	副査教授	青木 陽一 	
	副査教授	益崎 裕章 	
(論文題目)			
Up-regulation of DUSP5 and DUSP6 by gonadotropin-releasing hormone in cultured hypothalamic neurons, GT1-7 cells (培養視床下部神経細胞 GT1-7 におけるゴナドトロピン放出ホルモンによる DUSP5 と DUSP6 発現の増強調節)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的 ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) は視床下部 GnRH ニューロンから放出されるが、受容体は下垂体前葉標的細胞のみならず同ニューロン自身にも発現してオートクライン作用を示す。著者らの研究室は、GnRH 刺激が GnRH ニューロン培養株 (GT1-7 細胞) において MAP キナーゼ ERK の活性化を引き起こすことを明らかにしてきた。 一方、活性化 MAP キナーゼを脱リン酸化して不活化する調節機構として dual-specificity MAPK phosphatase (DUSP) が知られているが、GnRH ニューロンの DUSP の役割について報告は無い。今回著者らは GT1-7 細胞でこの点につき検討した。			
2. 研究方法と結果 GnRH 刺激後のマイクロアレイ解析において、DUSP ファミリー遺伝子 mRNA の発現増加が見出された。うち DUSP5、6 の増加は RT-PCR でも蛋白質レベル (イムノプロット) でも確認された。DUSP6 は主要な ERK 不活化因子と考えられているが、GnRH 刺激後 1 時間後に DUSP6 の増加は顕著となり、時間的に活性化 ERK の明白な不活化と一致した。また、DUSP6 の siRNA 導入は DUSP6 の発現抑制と共に ERK の活性化遷延を引き起こした。 興味深いことに DUSP5、6 とも発現増加には ERK の活性化を必要とするとの薬理学的実験結果が得られ、GnRH 刺激後 5 分で頂点となる ERK の活性化により発現誘導された DUSP6 が 1 時間後には ERK を不活化するというネガティブフィードバック仮説と矛盾しない。			
3. 研究の意義と学術的水準 本研究は、DUSP が ERK 活性化のネガティブフィードバック分子として遺伝子発現レベルで誘導されることを示唆すると共に、DUSP 活性の制御という新しいがん治療アプローチ検討の端緒ともなる意義深く高い水準の成果を挙げている。 以上より、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。