

〈3〉新しい卵母細胞因子BMP-15による卵胞機能診断および不妊治療への応用の試み

大塚 文男

岡山大学医学部附属病院第三内科

これまでに我々は、卵巣の卵胞を構成する細胞(卵母細胞・顆粒膜細胞・夾膜細胞)から産生されたBMPが自己および隣接細胞に対してその増殖と分化を調節していることを細胞レベルで検討してきた。正常な発育卵胞には、卵母細胞にBMP-15、-6、GDF-9、顆粒膜細胞にBMP-2、-6、夾膜細胞にBMP-3b、-4、-7が発現しており、BMP受容体も共発現していることから、BMPがオートクライン・パラクライン機序で卵巣機能を調節していると考えられる。リコンビナントBMP蛋白とラット顆粒膜初代培養系を用いたバイオアッセイでは、卵母細胞由来のBMP-15、-6は、ともに顆粒膜細胞のプロゲステロン産生を抑制するがエストラジオール産生には影響しない。しかし顆粒膜細胞でのBMP-15、-6の作用機序は異なっており、BMP-15は顆粒膜細胞のFSH受容体発現の抑制、BMP-6はcAMP産生の抑制により顆粒膜細胞に作用する。またBMP-15は顆粒膜細胞の増殖刺激作用をもつこと、下垂体前葉ではFSH分泌を促進することも明らかとなった。このような卵巣BMPによるFSH作用のコントロールとともに、下垂体-卵巣系の生殖内分泌システムに重要と考えられるFSHによるBMP作用の調節機序について検討した。本研究では、顆粒膜由来のcell lineとしてヒトKGN細胞を用い、下垂体から分泌されるゴナドトロピンFSHと卵巣におけるBMPの機能連携について検討した。顆粒膜初代培養細胞と同様にKGN細胞にもBMPシステムの作動環境としてI型・II型受容体およびシグナル伝達因子Smadが発現しており、FSHの存在下ではFSH受容体を介してステロイド合成能を発揮できる。興味深いことにcDNAアレイを用いた検討では、FSHの存在下でこの細胞のBMP受容体やシグナル伝達系Smadの発現が著しく増強される。現在、BMP応答レポーター遺伝子活性をもとに、この細胞における種々のBMP受容体サブユニットの過剰発現の影響と、FSHによるBMPシステムの活性化作用について比較検討中である。これによりFSHによるBMPシステム調節の詳細が明らかになると思われる。さらに、卵母細胞に強い発現を認めるBMP-15を卵母細胞機能の診断ツールとして利用するため、BMPアッセイ系の設立への基礎研究も進行中である。ヒトにおける正常性周期・卵巣機能不全におけるBMP血中濃度の変動と各種の卵巣病態における変化を明らかにしたいと考えている。

BMP : Bone Morphogenetic Protein GDF : Growth Differentiation Factor

参考文献

1. Suzuki J, Otsuka F, et al. Novel action of activin and bone morphogenetic protein in regulating aldosterone production by human adrenocortical cells. *Endocrinology*, 145:639-49, 2004.
2. 大塚文男. 生殖内分泌学への新たな重要因子：BMP-15. *日本生殖内分泌学会雑誌*, 9:39-43, 2004.
3. 大塚文男. 哺乳類卵巣におけるBMPシステムとその役割. *化学と生物*, 42:104-13, 2004.