

〈1〉 BMP システムを介した oocyte-granulosa 機能連関の解明とその応用

岡山大学病院内分泌センター 大塚 文男

卵胞発育の細胞生理として「BMP→卵母細胞因子...FSH→estrogen」間に構成される cell-to-cell communication の解明とこれに寄与する「卵母細胞因子」の特定を目指して研究を進めてきた。卵胞に発現する BMP は、共通して顆粒膜細胞での卵胞刺激ホルモン(FSH)による progesterone 産生を抑制する黄体化抑制因子の特徴をもち、卵胞期における FSH 刺激に対する未成熟排卵の抑制に寄与する。しかし、同じく FSH により誘導される aromatase 活性と estradiol 産生に対する作用については各 BMP リガンドにより異なった作用を発揮する。今年度の研究では、近年報告された新たな卵母細胞因子である fibroblast-growth factor(FGF)-8 に着目して検討を進めた。FGF-8 による BMP シグナルへの影響として、顆粒膜細胞ステロイド合成能・増殖能の変化、estrogen による卵母細胞 FGF-8 の発現変化についてラット卵巣初代培養細胞を用いて検討したところ、FGF-8 が卵胞の BMP シグナルを増幅し、主に estradiol 抑制に寄与することが明らかとなった。一方で、FGF 受容体シグナルを抑制すると BMP 作用が前面に出ることから、BMP と FGF シグナルは一部拮抗的に相互作用している可能性も示唆された。また、顆粒膜細胞の FSH 受容体発現を促す内因性 activin と BMP の相互作用についても同時にアプローチし、activin シグナル遮断時の oocyte-granulosa 連関についても検討したところ、卵母細胞が FSH と BMP-2/4 による p38-MAPK 経路を促進することによって estradiol 分泌を促すことも明らかとなった。さらに、卵巣外内分泌腺（視床下部・下垂体・甲状腺・副腎皮質・副腎髄質・骨組織・乳腺など）への BMP の影響について検証し、組織特異的な生理活性をもつ BMP が、「視床下部—下垂体—卵巣」からなる生殖内分泌系へ中枢から末梢まで広く調節作用を発揮することが示唆された。

参考文献

1. Inagaki K, Otsuka F, et al. p38-mitogen-activated protein kinase stimulated steroidogenesis in granulosa cell-oocyte co-cultures: role of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and -4. *Endocrinology*, 150: 1921-1930, 2009.
2. Goto J, Otsuka F, et al. Enhancement of aldosterone-induced catecholamine production by bone morphogenetic protein-4 through activating Rho and SAPK/JNK pathway in adrenomedullar cells. *Am J Physiol-Endo&Metab*, 296: E904-916, 2009.
3. Otani H, Otsuka F, et al. Regulation of gonadotropin-releasing hormone production by estrogen and bone morphogenetic proteins in GT1-7 hypothalamic cells. *J Endocrinol*, 203: 87-97, 2009.