

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 (乙) 第 号	氏 名	内 田 明 花
主 論 文 題 名			
<p>Molecular Analysis of a Mutated FSH Receptor Detected in a Patient with Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome (自然発生した卵巣過剰刺激症候群の症例に見出された変異FSH受容体の分子解析)</p>			
(内容の要旨)			
<p>卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) は排卵誘発による医原性のものがほとんどであるが、稀に自然発症例 (spontaneous OHSS: sOHSS) が報告されており、そのメカニズムとしてFSH受容体 (FSHR) のhCGやTSHなどに対する交差活性、FSHの変異によるリガンド活性の上昇、ゴナドトロピン産生下垂体腫瘍による高ゴナドトロピン血症などが報告されている。我々は、軽度の月経不順とOHSS様卵巣を主訴に来院した40才女性を、臨床的FSH産生下垂体腫瘍 (FSH-producing pituitary adenoma) と診断した自験例を持つ。しかし6年間の観察期間中、血中FSHレベルは正常範囲内～やや高めで推移し、FSH過剰産生でsOHSS発症を説明するには不十分である可能性があると考えられた。そこで、FSHRの構造異常によるFSHへの感受性の上昇がsOHSSの発症機序のひとつである、との作業仮説を立て、その検証を目的とした。</p>			
<p>方法として、本学倫理委員会の承認ならびに患者の同意のもと、患者のゲノムDNAを用いてFSHRの全エクソンの遺伝子解析を行った。患者家族からは、同意のもと唾液よりゲノムDNAを抽出しFSHR変異の有無を検討した。次にこの変異FSHRの発現ベクターを構築し、293T細胞に導入した。FSHRの関連する細胞内シグナル伝達経路 (cAMP/PKA経路、PI3K/AKT経路、SRC/ERK1/2経路) における機能異常の有無を確認するため、野生型 (FSHRwt) および変異型 (FSHRmt) のそれぞれ一方、あるいは両者 (FSHRwt/mt) を導入した293T細胞を用いてそれぞれの蛋白発現レベルをimmunoblotにて解析し比較を行った。さらに、それらの細胞にcAMP反応性luciferase reporterを共導入し、FSH存在下でluciferase assayを行った。</p>			
<p>患者のFSHRのゲノムシークエンスの結果、これまで報告の無いヘテロ点変異であるc. 1536G>Aを認め、单一アミノ酸置換を伴っていた (M512I)。cAMP依存luciferase活性、ERK1/2リン酸化はFSHRwt、FSHRmt、FSHRwt/mtで差がみられなかつたが、FSHRmtにおいてcAMP産生量の低下、およびFSHRmt、FSHRwt/mtにおいてPI3Kリン酸化レベルの低下がみられた。</p>			
<p>以上により、今回見出されたFSHR変異体は抑制性であることから、sOHSSの病因との関連は否定的である。しかし、本研究により、これまで指摘されていたsOHSSの病因とは異なるメカニズムが存在する可能性と、新規の抑制性FSHR変異体M512Iの存在が示された。</p>			