

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2016.3) 16:17-18.

平成25・26年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 6)
LH/FSH産生細胞における細胞内蛋白分解系制御システムの解明

暮地本 宙己

などを生食に溶解し充填した浸透圧ポンプを埋め込んだ。その後、経時的に灌流固定し、O.C.T compound (光顕免染用)、Epon 樹脂 (光顕及び純形態電顕観察用)、LRW 樹脂 (免疫電顕用) に包埋した組織試料を作成した。また細胞内微細構造を立体的に観察するためオスミウム浸軟処理を施した走査電顕観察用試料を作成した。さらにホルモンアッセイを行うため血漿を採取し、光顕・電顕を用いた形態学的解析と機能的解析を併せて行った。

【結 果】

GnRH agonist の持続投与 4 時間後、血中 LH 濃度はピークに達し、その後速やかに低下した。一方で GnRH agonist の持続投与 8-12 時間経過後に LH/FSH 産生細胞において一過性に管状細網構造をとる特殊な小胞体 (ER patch) の出現が見られた。antide 投与後には ER patch の出現は見られなかった。ER patch には小胞体シャペロンである BiP や calnexin の強い集積が見られた。また、小胞体関連分解 (ERAD) に関わる E3 リガーゼ HRD1 が集積した。さらに GnRH agonist の持続投与後に LH/FSH 産生細胞ではオートファジー特異的分解蛋白である P62 の発現が一過性に増強しており、オートファゴソームの膜を形成する機能分子 LC3 も ER patch 近傍に集積した。走査電子顕微鏡では ER patch の近傍や内部に膜が重層した構造が出現していた (図)。

【考 察】

GnRH agonist による過度な刺激を受け、貯蔵されたホルモンが枯渇した LH/FSH 産生細胞では、GnRH 受容体を介したシグナル伝達系による同一のインプット

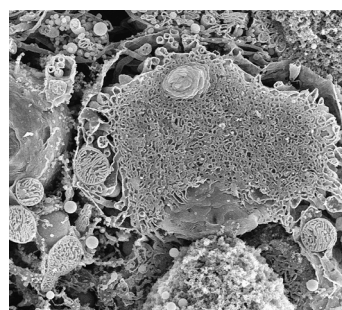


図 リュープロレリン投与 1 日後の LH/FSH 細胞の走査電顕像

膜が集積した管状細網構造をとる特殊な小胞体の内部や近傍に、膜が重層したテクスチャーが異なる構造物が見出されている。

6) LH/FSH産生細胞における細胞内蛋白分解系制御システムの解明

研究代表者 暮地本由己

【目 的】

生体における性成熟および生殖機能は視床下部一下垂体一性腺系のフィードバック調節機構で制御されている。このフィードバック調節機構に位置する下垂体前葉性腺刺激ホルモン (LH/FSH) 産生細胞では GnRH 受容体への刺激を介して生理的機能が制御されている。これまでに私たちは GnRH agonist である酢酸リュープロレリンの徐放性製剤を投与したラットの LH/FSH 産生細胞において、タンパク質の品質管理や細胞内での分解に関わる分子シャペロンが集積する管状細網構造をとる特殊な小胞体 (ER patch) が出現することを報告した (Bochimoto et al. 2013)。本研究では、GnRH 受容体の刺激による LH/FSH 産生細胞の細胞内蛋白分解系の変化を細胞の機能状態に応じて形態学的に検討した。

【方 法】

Wistar 系雄ラットの皮下に GnRH agonist の Leuprolide acetate や buserelin、GnRH antagonist である Antide

を契機として、異なった細胞内分解システムである小胞体関連分解系とオートファジー系が協調的に変化し、細胞内で機能を果たしている可能性が考えられた。

【文 献】

- 1) Bochimoto H, Koga D, Sakai Y, Hira Y, Hosaka M, Ushiki T, and Watanabe T (2013) Sustained treatment with a GnRH agonist (leuprorelin) affects the ultrastructural characteristics of membranous organelles in male rat pituitary gonadotropes. *Arch Histol Cytol*, 74, 41-57.