

氏名	柴谷 雅美
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博甲第3505号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科バイオサイエンス専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Local regulators in bovine corpus luteum during luteolysis -Possible roles of progesterone, estrogen and prolactin- (ウシ黄体退行機構における局所調節因子に関する研究 -プロゲステロン、エストロジェンおよびプロラクチンの生理的役割-)
論文審査委員	教授 奥田 潔 教授 近藤 康博 准教授 阿部 浅樹

学位論文内容の要旨

多くの哺乳動物において、黄体は様々な生理活性物質を合成分泌し、これらの物質によって黄体の機能が局所的に制御されている可能性が示されているが、ウシ黄体におけるプロゲステロン (P4)、エストロジェン (E) ならびにプロラクチン (PRL) の作用は完全には明らかにされていない。本研究では、ウシ黄体における P4、E ならびに PRL の生理的役割、特に黄体退行機構における役割を明らかにする目的で、1) 発情周期を通じたプロゲステロンレセプター (PR) 及びエストロジェンレセプター (ER) タンパク発現量の変化、2) PR 及び ER 発現調節機構の解明、3) 黄体細胞のアポトーシスに及ぼす P4 ならびに E の影響、4) 発情周期を通じた PRL 及び PRLR mRNA 発現量の変化ならびに PRL の局在、5) 黄体細胞の生存率に及ぼす PRL の影響について検討した。その結果、1) PR タンパク発現量は初期及び形成期において高く、ER α タンパク発現は初期及び中期において高かった。また、ER β /ER α タンパク発現量の比は退行期において高かった。2) TNF α 及び IFN γ の組み合わせ添加により PR mRNA 発現が増加した。TNF α は黄体細胞の ER α 及び ER β mRNA 発現を抑制し、IFN γ は ER β mRNA 発現ならびに ER β /ER α mRNA 発現量の比を抑制した。3) OP は黄体細胞の生存率を減少させ、Fas L と組み合わせることさらに生存率を減少させた。ICI は黄体細胞の生存率に影響を及ぼさなかった。OP は Fas、caspase-3 mRNA 発現及び caspase-3 活性を増加させることが明らかとなった。3) ウシ黄体において PRL mRNA 発現は退行期に低かった。PRLR long form (IPRLR) ならびに PRLR short form (sPRLR) mRNA 発現は後期に高く、IPRLR/sPRLR 比は退行期に低かった。また、PRL は血管平滑筋細胞ならびに血管内皮細胞に局在していた。4) 黄体細胞の生存率に及ぼす PRL の影響は認められなかった。

以上の結果から、ウシ黄体において P4 は Fas-Fas L 経路を介したアポトーシスを抑制し、TNF α 及び IFN γ は共同して PR 発現を増加させることにより P4 の抗アポトーシス作用を増強する可能性が示唆された。一方、黄体細胞のアポトーシスに及ぼす E の影響は認められなかったが、発情周期を通じた ER 発現量の変化から ER α は黄体機能の維持に関与し、ER β は黄体退行に関与している可能性が考えられる。また、TNF α ならびに IFN γ は黄体細胞の ER β /ER α 発現量の比を減少させることにより黄体機能の維持に役割を果たしている可能性が示唆された。また、ウシ黄体は PRL 合成器官である可能性が示されるとともに、PRLR が存在していることから PRL は局所調節因子として黄体機能を調節している可能性が示唆された。本研究において、黄体細胞の生存率に及ぼす PRL の影響は認められなかったが、発情周期を通じた PRL 発現量ならびに IPRLR/sPRLR 比の結果から、PRL は黄体機能の維持に関与している可能性が考えられる。

論文審査結果の要旨

本論文は、黄体退行機構における黄体内局所調節因子の役割を解明するための基礎研究として実施された以下の実験の成果をまとめたものである。

黄体退行機構におけるプロゲステロン (P4)、エストロジェン (E) ならびにプロラクチン (PRL) の役割を明らかにする目的で、1) 発情周期を通じたプロゲステロンレセプター (PR) 及びエストロジェンレセプター (ER) タンパク発現量の変化、2) PR 及び ER 発現調節機構の解明、3) 黄体細胞のアポトーシスに及ぼす P4 ならびに E の影響、4) 発情周期を通じた PRL 及び PRLR mRNA 発現量の変化ならびに PRL の局在、5) 黄体細胞の生存率に及ぼす PRL の影響について検討した。その結果、ウシ黄体において P4 は Fas-Fas L 経路を介したアポトーシスを抑制し、TNF α 及び IFN γ は共同して PR 発現を増加させることにより P4 の抗アポトーシス作用を増強する可能性が示唆された。一方、発情周期を通じた ER 発現量の変化から ER α は黄体機能の維持に関与し、ER β は黄体退行に関与している可能性が考えられた。また、TNF α ならびに IFN γ は黄体細胞の ER β /ER α 発現量の比を減少させることにより黄体機能の維持に役割を果たしている可能性が示唆された。また、ウシ黄体は PRL 合成器官である可能性が示されるとともに、PRLR が存在していることから PRL は局所調節因子として黄体機能を調節している可能性が示唆された。本研究において、黄体細胞の生存率に及ぼす PRL の影響は認められなかったが、発情周期を通じた PRL 発現量ならびに IPRLR/sPRLR 比の結果から、PRL は黄体機能の維持に関与している可能性が考えられた。

これらの知見は、ウシを含む哺乳動物の黄体退行機構の解明に寄与するだけでなく、卵巣の機能性疾患に起因する不妊症の診断、治療法の開発のための基礎資料として極めて意義深いものである。本学位審査会は、これらの成果をまとめた本論文の内容および参考文献を総合的に審査し、本論文が博士学位 (農学) の学位に値するものと判断した。