

氏名	村上 周子
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2756号
学位授与の日付	平成16年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科エネルギー転換科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	STUDIES ON HEPATOCYTE GROWTH FACTOR AS A LOCAL REGULATOR IN BOVINE ENDOMETRIUM AND CORPUS LUTEUM (ウシ子宮内膜および黄体における局所調節因子としての肝細胞 増殖因子に関する研究)
論文審査委員	教授 奥田 潔 教授 丹羽 皓二 教授 近藤 康博

学位論文内容の要旨

哺乳動物の子宮および卵巣において、発情周期を通じて子宮内膜の肥厚や卵胞発育および黄体形成などの形態的変化が起こることが知られている。このような変化は、主にステロイドホルモンにより調節されると考えられているが、最近の研究により種々の成長因子の関与が示唆されている。一方、肝細胞増殖因子 (HGF) は、肝再生以外に種々の器官における上皮系細胞の増殖、組織再生および形態形成の誘導など多彩な作用を持つことが知られている。近年、ヒトおよびマウスの子宮および卵巣において HGF が局所調節因子として関与していることが報告されており、ウシにおいても卵胞発育への関与が示唆されている。本研究では、ウシ子宮内膜および黄体における HGF の生理的役割について検討する目的で、1) 子宮内膜、黄体および黄体由来血管内皮細胞における HGF および HGF レセプター (*c-met*) mRNA 発現、2) 子宮内膜および黄体由来血管内皮細胞の増殖におよぼす HGF の影響、3) 子宮内膜細胞の $PGF_{2\alpha}$ 合成、ならびに黄体細胞の Progesterone、 $PGF_{2\alpha}$ および PGE_2 合成におよぼす HGF の影響を検討した。その結果、1) HGF および *c-met* mRNA がウシ子宮内膜、黄体および黄体由来血管内皮細胞発現し、黄体組織に発情周期を通じて発現すること、2) HGF が子宮内膜上皮細胞ならびに黄体由来血管内皮細胞の増殖を促進すること、3) HGF が子宮内膜上皮細胞の $PGF_{2\alpha}$ 合成を促進することが明らかとなった。以上の結果から、HGF がウシ子宮内膜および黄体の局所調節因子としてオートクラインあるいはパラクライン機構により、子宮および黄体の機能調節または細胞の増殖・分化に関与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文は、ウシ子宮および黄体における肝細胞増殖因子 (HGF) の生理的役割を知るための基礎研究として実施された一連の実験から得られた以下のような成果をまとめたものである。

1) ウシ子宮内膜を構成する上皮細胞および間質細胞を単離培養し、各細胞の増殖におよぼす HGF の影響を検討した。その結果、上皮細胞は HGF の添加濃度および刺激時間依存的に増殖が促進された。しかし、間質細胞の増殖におよぼす HGF の影響は認められなかった。また、それぞれの細胞のプロスタグランジン (PG) $F_{2\alpha}$ 合成におよぼす HGF の影響について検討した。その結果、HGF は上皮細胞の $PGF_{2\alpha}$ 合成を添加濃度に依存して促進したが、間質細胞の $PGF_{2\alpha}$ 合成におよぼす HGF の影響は認められなかった。さらに、子宮内膜細胞における HGF mRNA ならびに HGF レセプター (*c-met*) mRNA 発現を検討したところ、上皮細胞において *c-met* mRNA、間質細胞において HGF mRNA および *c-met* mRNA 発現が認められた。2) ウシ黄体組織における HGF および *c-met* mRNA 発現について発情周期を通じて検討した。その結果、黄体における HGF および *c-met* mRNA 発現量は、ともに黄体退行期に他の時期と比較して有意に高かった。また、黄体細胞を単離培養し、プロジェステロン (P4)、 $PGF_{2\alpha}$ ならびに PGE_2 合成におよぼす HGF の影響を検討するとともに、黄体細胞における HGF ならびに *c-met* mRNA 発現を調べた。その結果、黄体細胞に HGF および *c-met* mRNA 発現が認められたが、P4、 $PGF_{2\alpha}$ および PGE_2 合成に与える HGF の有意な影響は認められなかった。3) ウシ黄体由来血管内皮細胞を培養し、各細胞の増殖におよぼす HGF、bFGF および VEGF の影響を検討した。その結果、HGF は添加濃度および刺激時間依存的に血管内皮細胞の増殖を促進した。bFGF および VEGF は HGF と同様に細胞数を有意に増加させたが、これらの組み合わせ添加による相乗作用は認められなかった。さらに、血管内皮細胞において HGF および *c-met* mRNA 発現が認められた。以上の研究により、HGF がウシ子宮内膜上皮細胞ならびに黄体由来血管内皮細胞の増殖を促進すること、子宮内膜上皮細胞の $PGF_{2\alpha}$ 合成を促進することが明らかとなり、HGF が局所機能調節因子として、細胞増殖だけではなく、内分泌機能における調節にも関与することが示唆された。さらに、HGF およびその特異的なレセプターである *c-met* の mRNA がウシ子宮内膜、黄体および黄体由来血管内皮細胞に発現すること、発情周期を通じて黄体組織に発現することが明らかとなったことから、HGF が局所調節因子として子宮および黄体の機能調節あるいは細胞の増殖・分化に関与する可能性が示唆された。

これらの知見は、ウシ子宮および黄体 (卵巣) の機能調節機構における HGF の生理的役割の解明に寄与するのみならず、未だ十分に明らかにされていない局所における機能調節機構の一端を明らかにするものであり、卵巣周期を人為的にコントロールする新たな方法を確立するための基礎資料として極めて興味深いものである。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 (農学) の学位に値するものと判断した。