

氏名	楠本 憲司
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第3412号
学位授与の日付	平成19年 3月23日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Physiological roles of interleukin-18 in the mouse uterus and pituitary (マウス下垂体および子宮におけるインターロイキン18の作用の解析)
論文審査委員	教授 高橋 純夫 教授 富岡 憲治 教授 坂本 竜哉

#### 学位論文内容の要旨

生体の器官の構造と機能は、構成する組織の崩壊と再構築、機能発現がバランスよく制御されることにより巧妙に維持されている。この組織の崩壊と再構築は成長因子やサイトカインなどが関与していると考えられている。本研究では子宮および下垂体の崩壊における炎症性サイトカインであるインターロイキン18 (IL-18)の生理作用を解明することを目的とした。

マウス子宮において、若齢マウスの子宮内膜においては内腔上皮細胞と間質細胞に、成獣マウスの子宮内膜においては子宮腺上皮細胞と間質細胞に IL-18 mRNA は発現していた。子宮内膜上皮細胞を単離、培養し、IL-18 を投与した。その結果、matrix metalloproteinase (MMP) 7 mRNA 発現が増加し、IL-18 は MMP7 発現を誘導することにより基底膜の分解を促進し、間接的に上皮組織の崩壊に関与していることが示唆された。マウス子宮内膜脱落膜腫を形成し、その後崩壊を誘導した。脱落膜腫の崩壊過程における IL-18 mRNA 発現および子宮特異的ナチュラルキラー (uNK)細胞の活性化を解析した。IL-18 mRNA 発現は子宮内膜内腔上皮細胞、子宮腺上皮細胞および崩壊する組織の周囲の間質細胞に認められた。脱落膜腫の崩壊に伴い、IL-18 mRNA 発現が増加し、uNK 細胞が活性化され、MMP9 mRNA 発現も増加したことから、子宮内膜細胞からの分泌された IL-18 により uNK 細胞が活性化することが推察された。

マウス下垂体前葉において生後発育に伴い IL-18 および IL-18 受容体 $\alpha$ 鎖(IL-18R $\alpha$ )の mRNA 発現は増加した。また、成獣マウス下垂体前葉においては IL-18 および IL-18R $\alpha$  mRNA 発現量に雌雄差があり、IL-18 および IL-18R $\alpha$  mRNA 発現は高濃度のエストラジオール-17 $\beta$ 投与により減少した。この結果は IL-18 および IL-18R $\alpha$  遺伝子発現の雌雄差は性ステロイドホルモンが関与することを示唆する。IL-18 mRNA は成長ホルモン(GH)産生細胞に、IL-18R $\alpha$  mRNA は GH 産生細胞とプロラクチン(PRL)産生細胞であり、下垂体において IL-18 は GH 産生細胞と PRL 産生細胞において自己分泌、傍分泌的に作用していることが示唆された。泌乳刺激の中止による、PRL 産生細胞数の減少過程における IL-18 関連遺伝子発現の変化を解析した。その結果、IL-18R $\alpha$  mRNA 発現が増加し、PRL 産生細胞数の減少に IL-18 が関与していることが考えられた。そこで下垂体前葉細胞を培養し、IL-18 を投与したところ、PRL 産生細胞における細胞死の割合が増加したことから IL-18 は PRL 細胞に細胞死を誘導することが示唆された。

本研究により、子宮および下垂体において IL-18 が発現していることを示した。IL-18 は、子宮内膜において MMP7 を介しての ECM の分解促進や uNK 細胞の活性化をおこない、下垂体においては細胞死を誘導していることが示唆された。IL-18 は子宮および下垂体における組織の崩壊過程に関与していることが推察される。

## 論文審査結果の要旨

生体の組織の崩壊と再構築は成長因子やサイトカインなどが関与していると考えられている。本研究は、下垂体および子宮の崩壊過程における炎症性サイトカインのインターロイキン 18 (IL-18)の生理作用を解明することを目的とした。

IL-18 mRNA は、若齢マウスの子宮内膜では内腔上皮細胞と間質細胞に、成獣マウスの子宮内膜では子宮腺上皮細胞と間質細胞に発現していた。子宮内膜上皮細胞の培養系において、IL-18 投与は matrix metalloproteinase (MMP) 7 mRNA の発現を促進することを明らかにし、IL-18 は細胞外マトリックスや基底膜の分解を促進することを示唆した。ついで、マウス子宮内膜に脱落膜腫を形成し、その後に脱落膜腫に崩壊を誘導した。脱落膜腫の崩壊過程において、IL-18 mRNA は、子宮内膜内腔上皮細胞、子宮腺上皮細胞および崩壊する組織の周囲の間質細胞に発現することを明らかにした。脱落膜腫の崩壊に伴い、IL-18 mRNA 発現は増加し、uNK 細胞が活性化され、MMP9 mRNA 発現も増加したことから、子宮内膜細胞から分泌される IL-18 により、子宮内膜組織が崩壊し、uNK 細胞が活性化されることが推察された。

マウス下垂体前葉において、生後発育に伴い IL-18 および IL-18 受容体 $\alpha$ 鎖(IL-18R $\alpha$ )の mRNA 発現が増加した。IL-18 mRNA は成長ホルモン(GH)産生細胞に、IL-18R $\alpha$  mRNA は GH 産生細胞とプロラクチン(PRL)産生細胞に発現し、IL-18 は GH 産生細胞と PRL 産生細胞において自己分泌、傍分泌的に作用していることを示唆した。泌乳刺激の中止により、下垂体前葉では IL-18R $\alpha$  mRNA 発現が増加し、PRL 産生細胞数の減少には IL-18 が関与していることが推察された。そこで、下垂体前葉細胞の培養系において IL-18 を投与したところ、PRL 産生細胞における細胞死の割合が増加したことから、IL-18 は PRL 産生細胞に細胞死を誘導することが推察された。

本研究は、IL-18 が下垂体や子宮組織の崩壊過程や細胞死の誘導に関与することを示唆している。本研究成果は、下垂体や子宮における IL-18 の新規作用を提示するものであり高く評価できる。よって、学位審査委員会は本論文が博士の学位論文に値するものであると判定した。