

氏名	李 和容
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第3922号
学位授与の日付	平成21年 3月25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5条第1項該当)
学位論文の題目	Studies on glucocorticoid in bovine endometrium (ウシ子宮内膜におけるグルココルチコイドに関する研究)
論文審査委員	教授 奥田 潔 教授 近藤 康博 准教授 アスタ アヤラ トマス

学位論文内容の要旨

Glucocorticoid (GC) は抗炎症および免疫抑制作用を持つ副腎皮質由来のステロイドホルモンとして知られており、GC-receptor (GC-R) を介して作用する。ウシにおける GC の血中濃度は発情周期を通して変化しないことが知られており、GC の標的器官における作用は、11 β -hydroxysteroid dehydrogenases (11-HSDs) により調節される GC がラットの子宮ならびに卵巣、さらにはヒト卵巣の機能調節に関与することから、多くの哺乳動物における生殖器官は GC の標的である可能性が考えられるが、ウシ子宮内膜における GC の役割は全く明らかにされていない。本研究では、ウシ子宮内膜の機能制御における GC の生理的役割を明らかにする目的で、以下に示す研究を実施した。

1) 子宮内膜機能の調節機構における GC の役割を明らかにする目的で、発情周期を通じた GC-R α および 11-HSDs mRNA 発現および 11-HSD1 活性の変化、また子宮内膜細胞における prostaglandins (PGs) 合成におよぼす cortisol の影響を検討した。その結果、GC-R α mRNA 発現は中期において他の周期と比べ有意に高かった。一方、11-HSD1 mRNA 発現は中期と後期に低く、退行期から排卵にかけて高かったが、11-HSD2 mRNA 発現の周期的変化は認められなかった。さらに、11-HSD1 活性は黄体期中期において最も低く、退行期および排卵時において他の周期と比較して有意に高かった。また、11-HSD1 活性は cortisone の濃度依存的に上昇した。間質細胞における basal および tumor necrosis factor (TNF) α 刺激下の PGs 合成は cortisol により濃度依存的に抑制されたが、上皮細胞の PGs 合成におよぼす cortisol の影響は basal および oxytocin (OT) 刺激下ともに認められなかった。

2) 子宮内膜から局所的に合成された PGs が cortisol におよぼす影響を明らかにする目的で、子宮内膜間質細胞における 11-HSD1 活性、11-HSD1 mRNA および protein 発現におよぼす PGs の影響について検討した。その結果、4 時間以上の培養において、PGF2 α (1-10 μ M) は間質細胞の 11-HSD1 活性を有意に上昇させたが、PGE2 の影響は認められなかった。また、PGF2 α 刺激下の 11-HSD1 活性は indomethacin によって有意に抑制された。一方、PGF2 α は 11-HSD1 mRNA 発現には影響をおよぼさなかったが、11-HSD1 protein 発現を濃度依存的に増加させた。また、cycloheximide (CHX; 35 μ M) は PGF2 α の 11-HSD1 protein 発現刺激作用を抑制した。

以上より、cortisol はウシ子宮内膜における PGF2 α の局所調節機構に作用し、過剰な PGF2 α 合成を抑制するために重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文は、ウシ子宮内膜の機能制御における glucocorticoid (GC) の生理的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。

1) 子宮内膜機能の調節機構における GC の役割を明らかにする目的で、発情周期を通じた *GC-receptor (GC-R)* α および *11 β -hydroxysteroid dehydrogenases (11-HSDs)* mRNA 発現および 11-HSD1 活性の変化、また子宮内膜細胞における prostaglandins (PGs) 合成におよぼす cortisol の影響を検討した。その結果、*GC-R* α mRNA 発現は中期において他の周期と比べ有意に高かった。一方、*11-HSD1* mRNA 発現は中期と後期に低く、退行期から排卵にかけて高かったが、*11-HSD2* mRNA 発現の周期的変化は認められなかった。さらに、11-HSD1 活性は黄体期中期において最も低く、退行期および排卵時において他の周期と比較して有意に高かった。また、11-HSD1 活性は cortisone の濃度依存的に上昇した。間質細胞における basal および tumor necrosis factor (TNF) α 刺激下の PGs 合成は cortisol により濃度依存的に抑制されたが、上皮細胞の PGs 合成におよぼす cortisol の影響は basal および oxytocin (OT) 刺激下ともに認められなかった。

2) 子宮内膜から局所的に合成された PGs が cortisol におよぼす影響を明らかにする目的で、子宮内膜間質細胞における 11-HSD1 活性、*11-HSD1* mRNA および protein 発現におよぼす PGs の影響について検討した。その結果、4 時間以上の培養において、PGF2 α (1-10 μ M) は間質細胞の 11-HSD1 活性を有意に上昇させたが、PGE2 の影響は認められなかった。また、PGF2 α 刺激下の 11-HSD1 活性は indomethacin によって有意に抑制された。一方、PGF2 α は *11-HSD1* mRNA 発現には影響をおよぼさなかったが、11-HSD1 protein 発現を濃度依存的に増加させた。また、cycloheximide (CHX; 35 μ M) は PGF2 α の 11-HSD1 protein 発現刺激作用を抑制した。

以上より、cortisol はウシ子宮内膜における PGF2 α の局所調節機構に作用し、過剰な PGF2 α 合成を抑制するために重要な役割を果たしていることが示唆された。

これらの知見は、ウシを含む哺乳動物の子宮機能の制御機構の解明に寄与するだけでなく、子宮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、本論文が博士学位 (学術) の学位に値するものと判断した。