

氏 名 真鍋 芳江

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3994号

学位授与の日付 平成21年 9月30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5条第1項該当)

学位論文の題目 Insulin-like growth factor 1 (IGF1) mRNA expression in the pituitary and uterus of diabetic mice

(糖尿病マウスの下垂体及び子宮におけるインスリン様成長因子1 (IGF1) mRNA の発現)

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

糖尿病の発症により下垂体や子宮の機能が低下する。下垂体や子宮における機能や増殖の制御は、発情ホルモン(E2)や成長因子により制御されている。インスリン様成長因子 I (IGF1)は下垂体や子宮で産生されるペプチド性成長因子である。本研究では、下垂体及び子宮における IGF1 の発現に糖尿病がおよぼす影響について解明することを目的とし、IGF1 や関連遺伝子の mRNA の発現を解析した。1型糖尿病を遺伝的に発症する nonobese diabetic mouse (NOD)マウスと、streptozotocin (STZ)を投与し糖尿病を発症させたマウスを用い解析を行った。

1. 糖尿病発症に伴う下垂体における GH 産生細胞の免疫組織化学的解析

IGF1 は、下垂体前葉の成長ホルモン(GH)産生細胞より分泌される GH によって発現が促進される。遺伝的に糖尿病を発症する NOD マウスは、糖尿病の発症に伴い GH 産生細胞が小型になり、分泌顆粒数は減少し、細胞内小器官も未成熟であった。以上の結果より、下垂体における GH 産生細胞は、糖尿病発症に伴い細胞機能が低下し、GH 分泌の低下が考えられる。

2. 下垂体および子宮における糖尿病発症に伴う IGF1 の発現解析

下垂体前葉細胞や子宮内膜細胞は IGF1 により細胞増殖が促進される。糖尿病発症により子宮内腔は縮小していた。下垂体では、糖尿病の発症の有無に係わらず IGF1 mRNA の発現に E2 の効果は認められなかったが、糖尿病発症マウス下垂体では、IGFBP3, IGF1R, TGF α の各 mRNA 発現は増加していた。下垂体では糖尿病発症に伴い IGF1 mRNA に変化はないが、IGFBP3 mRNA は増加し、IGF1 作用が抑制されている可能性が示唆された。糖尿病発症マウスの子宮においては IGF1 mRNA 発現は低下し、E2 による転写促進作用も消失していた。また、E2 投与により正常マウスの IGFBP3, IGF1R, TGF α の各 mRNA 発現量は低下するが、糖尿病発症マウスでは E2 投与の効果は認められなかった。以上の結果より、IGF1, IGFBP3, IGF1R, TGF α の各 mRNA 発現に対する E2 による調節作用は糖尿病の発症に伴い低下し、糖尿病発症の子宮において E2 による細胞増殖が低下していることが示唆された。

E2 受容体は E2 の結合後、coactivator または corepressor 等の共役因子と相互作用して、転写制御に係わる。下垂体において、coactivator の SRC-1 及び SRC-3 mRNA の発現は糖尿病発症に伴い低下し、正常マウスでみられる E2 による発現抑制効果も認められなかった。他の coactivator の SRC-2, CBP/p300 及び RIP140 mRNA 発現は糖尿病発症に伴い増加したが、E2 による効果に変化はなかった。子宮においては、SRC-1, SRC-2, SRC-3, CBP/p300 及び RIP140 mRNA 発現は、糖尿病発症に伴い低下した。更に、正常マウスで見られる E2 投与による coactivator の発現量の抑制が、糖尿病発症により消失した。以上より、糖尿病発症における子宮において、coactivator と corepressor の mRNA 発現の低下及び E2 作用が低下することが示された。

糖尿病発症マウスにおける下垂体や子宮の機能低下は、発情ホルモンや coactivator, corepressor 等の共役因子の発現の変化と関連があると考えられる。子宮の増殖機能の低下は、発情ホルモン依存性の IGF1 発現制御機構の不全に起因すると考えられる。

論文審査結果の要旨

マウス下垂体及び子宮におけるインスリン様成長因子 1 (IGF1) mRNA 発現に糖尿病がおよぼす影響について解明することを目的とし、IGF1 や関連する遺伝子の mRNA の発現を解析した。糖尿病を遺伝的に発症する non-obese diabetic (NOD)マウスと、streptozotocin (STZ)を投与し糖尿病を発症させたマウスを用い解析を行った。

NOD マウス下垂体では成長ホルモン(GH)産生細胞は、糖尿病発症に伴い細胞機能が低下し、GH 分泌が減少していると考えられた。下垂体前葉細胞や子宮内膜細胞は IGF1 により細胞増殖が促進される。糖尿病発症により子宮内腔は縮小していた。下垂体では、糖尿病の発症に関わらず IGF1 mRNA の発現に E2 の効果はなかったが、糖尿病発症マウス下垂体では、IGFBP3, IGF1R, TGF α の各 mRNA 発現は増加していた。下垂体では糖尿病発症に伴い IGFBP3 発現は増加し、IGF1 作用が抑制されていることが示唆された。糖尿病発症マウス子宮においては、IGF1 mRNA 発現に対する E2 の促進作用は消失していた。正常マウスにおいては IGFBP3, IGF1R, TGF α の各 mRNA 発現は E2 投与により低下するが、糖尿病発症マウスでは E2 投与の効果はなかった。この結果より、IGF1, IGFBP3, IGF1R, TGF α の各 mRNA 発現に対する E2 による調節作用は糖尿病発症に伴い低下し、糖尿病発症子宮において E2 による細胞増殖が低下することが示唆された。

下垂体においては E2 受容体 coactivator の SRC-1 及び SRC-3 mRNA の発現は糖尿病発症に伴い低下し、E2 による発現抑制効果もなかった。SRC-2, CBP/p300 及び RIP140 mRNA 発現は糖尿病発症に伴い増加したが、E2 による効果に変化はなかった。子宮においては SRC-1, SRC-2, SRC-3, CBP/p300 及び RIP140 の各 mRNA 発現は、糖尿病発症に伴い低下した。正常マウスでみられる E2 投与による coactivator の発現の抑制作用が、糖尿病発症により消失した。以上より、糖尿病発症マウス子宮において、coactivator と corepressor の mRNA 発現の低下及び E2 作用が低下することが示された。

本研究により、糖尿病発症マウス下垂体や子宮の機能低下は、発情ホルモン受容体や coactivator 等の共役因子の発現の変化と関連することと、子宮の細胞増殖機能の低下は、IGF1 mRNA の発現制御に関わる発情ホルモン依存性機構の不全に起因することが示唆された。本研究成果は内分泌学分野の研究の進展に貢献し高く評価できる。よって、学位審査委員会は本論文が学位論文に値すると判定した。