氏　　名	田﨑　ゆかり
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4285号
学位授与の日付	平成２３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	Local regulators of luteolytic prostaglandin F2α secretion in the bovine endometrium: possible roles of vascular endothelial growth factor and prostaglandin F2α （ウシ子宮内膜におけるプロスタグランジンF2α産生調節機構に関する研究：血管内皮増殖因子とプロスタグランジンF2α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　アコスタ　アヤラ　トマス

学位論文内容の要旨

ウシにおいて、黄体後期の子宮から分泌されるプロスタグランジン (PG) F2α は黄体退行を誘導することで発情回帰に重要な役割を果たす。本研究では、ウシ子宮における PGF2α 産生調節機構の解明を目的として、子宮内膜における PGF2α 分泌におよぼす (1)血管内皮増殖因子 (VEGF) の影響ならびに (2) PGF2α 影響を検討した。

(1) VEGF、VEGF レセプター (VEGFR) 1 および VEGFR2 mRNA およびタンパク質は発情周期各期のウシ子宮内膜組織に発現していた。*VEGF* mRNA 発現は排卵日において黄体初期、形成期ならびに後期と比較して有意に高く、タンパク質発現は黄体初期に最も高かった。*VEGFR1* mRNA 発現は排卵日、黄体初期および形成期と比較して黄体中期から卵胞期にかけて高く、タンパク質発現に発情周期を通じた変化はなかった。*VEGFR2* mRNA 発現量は黄体初期および黄体形成期と比較して黄体期中期に高く、タンパク質発現は黄体中期に排卵日および黄体初期と比較して高かった。VEGF (200 ng/ml) は子宮内膜間質細胞の PGF2α 分泌を刺激した。一方で、VEGF は子宮内膜上皮細胞の PGF2α 産生には影響を及ぼさなかった。

(2) 発情周期各期の子宮内膜組織における PGF2α レセプター (PTGFR) mRNA およびタンパク質発現を調べた結果、*PTGFR* mRNA 発現は黄体初期と比較して卵胞期に高く、タンパク質発現は黄体初期と比較して黄体後期に高かった。また、PTGFR タンパク質の局在を免疫組織化学により調べた結果、子宮内膜腔上皮、腺上皮、血管内皮細胞ならびに子宮平滑筋に強い陽性反応が認められた。PGF2α (1μM) は黄体後期のウシ子宮内膜組織の PGF2α 分泌を刺激した。また、PGF2α 産生におよぼす PGF2α の影響を黄体初期、中期および後期で比較したところ、その刺激作用は黄体初期より中期、中期より後期に強かった。さらに、PGF2α の作用を細胞種ごとに調べた結果、PGF2α は子宮内膜上皮細胞および間質細胞における PGF2α 分泌を濃度依存的に刺激し、上皮細胞では 0.1 μM、また、間質細胞では 1 μM 添加区において無添加区と比較して有意な差がみとめられた。

以上の結果より、VEGF ならびに PGF2α が黄体後期のウシ子宮内膜における PGF2α 分泌調節因子として作用す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におけるプロスタグランジン (PG) F2α 産生調節機構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) VEGF は血管新生を主な作用とする成長因子である。最近、VEGF が血管新生以外にも重要な役割を担うことが報告されているが発情周期のウシ子宮における VEGF の生理作用は不明である。ウシ子宮子宮内膜において、VEGF ならびにそのレセプターである VEGFR1 および VEGFR2 は mRNA ならびにタンパク質レベルで発情周期を通じて発現していた。子宮内膜組織間質細胞において VEGF (5, 50, 200 ng/ml) はPGF2α 分泌を刺激した。一方で、VEGF は子宮内膜上皮細胞における PGF2α 産生に影響を及ぼさなかった。(2) 我々は過去の研究において、ウシ生体への PGF2α 投与は子宮静脈血中 PGF2α 濃度を上げることを報告した。本研究では、「ウシ子宮内膜における PGF2α の自己増幅機構」の存在について培養系を用いて検証した。PGF2α レセプター (PTGFR) mRNA およびタンパク質は mRNA ならびにタンパク質レベルで発情周期を通じて発現していた。また、PTGFR タンパク質の局在を免疫組織化学により調べた結果、子宮内膜腔上皮、腺上皮、血管内皮細胞ならびに子宮平滑筋に強い陽性反応が認められた。PGF2α (0.01-1 μM) は黄体後期のウシ子宮内膜組織の PGF2α 分泌を濃度依存的に刺激した。その刺激は 1 μM において有意であった。また、PGF2α 産生におよぼす PGF2α (1 μM) の刺激作用は黄体初期より中期、中期より後期に強かった。PGF2α (0.01-1 μM) は培養子宮内膜上皮および間質細胞における PGF2α 分泌を濃度依存的に刺激し、その影響はそれぞれ 0.01 および 1 μM において有意であった。以上の結果から VEGF ならびに PGF 2α がウシ子宮における PGF2α 産生調節因子であることが示された。

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) に値するものと判断した。