

氏名	村上 要介
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3036号
学位授与の日付	平成17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4条第1項該当)
学位論文の題目	Analysis of Gene Expression and Physiological Roles of Interleukin-18 in the Mouse and Rat Uterus (マウスおよびラット子宮におけるインターロイキン-18 の遺伝子発現とその生理作用の解析)
論文審査委員	教授 高橋 純夫 教授 酒井 正樹 教授 鎌田 勇

学位論文内容の要旨

炎症性サイトカインとして知られるIL-18のマウスおよびラット子宮におけるIL-18 mRNA発現を解析とともに、その発現制御機構および生理作用を解析した。マウス子宮においてIL-18 mRNA発現を検出した。子宮内膜細胞を単離、培養し、IL-18およびIL-18受容体mRNA発現を解析した。子宮内膜上皮細胞、間質細胞ともにIL-18およびIL-18受容体mRNA発現がみられた。これらの結果はIL-18が子宮において発現し、自己分泌、傍分泌的にはたらくことを示唆する。発情期の子宮においてIL-18 mRNA量は有意に増加した。この変化は性ステロイドホルモンに起因すると考えられるため、性ステロイドホルモン投与による子宮IL-18 mRNA量の変化を解析した。子宮IL-18 mRNA量はエストラジオール-17 β およびプロゲステロン投与により減少した。また、子宮においてエストロゲンやプロゲスチンの作用を仲介すると考えられている上皮成長因子の投与により、子宮内膜間質細胞におけるIL-18 mRNA量は減少した。これらの結果はIL-18が性ステロイドホルモンや成長因子による発現制御を受けていることを示唆する。月経などにおいてみられる子宮内膜の脱落を、Brastedら(2003)の方法に従いマウスにおいて誘導し、IL-18 mRNA発現の変化を解析した。IL-18 mRNA量はアポトーシスによるDNAの断片化が観察される期間において増加した。細胞外マトリックス(ECM)を分解する酵素であるmatrix metalloproteinase (MMP)の発現について解析を行った。MMP-3およびMMP-7 mRNA発現はIL-18と同様の増加を示した。これらの結果は、IL-18が子宮においてMMP発現制御に関与する可能性を示唆する。子宮におけるIL-18の生理作用を明らかにするために、培養子宮内膜上皮細胞および間質細胞にIL-18を投与した。DNA合成、細胞数にIL-18投与の効果はみられなかった。IL-18を投与した上皮細胞においてMMP-3 mRNA発現が増加する傾向がみられた。これらの結果からIL-18は子宮において、細胞増殖や細胞死に直接関与するのではなく、ECMの分解などを通じて間接的に子宮の組織構築や機能制御に関与していると考えられる。

本研究により、IL-18が子宮において発現し、性ステロイドホルモンによる発現制御を受けていることが明らかになった。このことからIL-18が子宮の機能発現に関与していることが示唆される。IL-18は子宮において、ECMの分解を介して子宮内膜組織の再構成等に関与していることが考えられる。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、炎症性サイトカインであるInterleukin-18(IL-18)のマウスおよびラット子宮におけるIL-18 mRNA発現を解析するとともに、その発現制御機構および生理作用を解析したものである。マウス子宮においてIL-18 mRNAおよびIL-18受容体mRNAの発現を検出した。この結果はIL-18が子宮において発現し、自己分泌、傍分泌的に作用することを示唆する。発情期の子宮においてIL-18 mRNA量は有意に増加した。この変化は性ステロイドホルモンに起因すると考えられるため、性ステロイドホルモン投与によるIL-18 mRNA量の変化を解析した。子宮IL-18 mRNA量はエストラジオール-17 β およびプロゲステロン投与により減少した。また、子宮においてエストロゲン等の作用を仲介すると考えられている上皮成長因子の投与により、子宮内膜間質細胞におけるIL-18 mRNA量は減少した。これらの結果はIL-18が性ステロイドホルモンや成長因子による発現制御を受けていることを示唆する。月経などにおいてみられる子宮内膜の脱落を、Brastedら(2003)の方法に従いマウスにおいて誘導し、IL-18 mRNA発現の変化を解析した。IL-18 mRNA量はアポトーシスによるDNAの断片化が観察される期間において増加した。細胞外マトリックス(ECM)を分解する酵素であるmatrix metalloproteinase (MMP)の発現について解析を行った。MMP-3およびMMP-7 mRNA発現はIL-18と同様の増加を示した。これらの結果は、IL-18が子宮においてMMP発現制御に関与する可能性を示唆する。ついで、培養子宮内膜上皮細胞および間質細胞にIL-18を投与した。DNA合成、細胞数にIL-18投与の効果はみられなかった。IL-18投与により上皮細胞においてMMP-3 mRNA発現の増加傾向がみられた。これらの結果からIL-18は子宮において、ECMの分解などを介して子宮の組織構築や機能制御に関与していると考えられる。本研究により、IL-18が子宮において発現し、性ステロイドホルモンによる発現制御を受けていることが明らかになり、IL-18が子宮機能の制御に関与していることが示唆された。本論文は、子宮におけるIL-18の新規生理作用の存在を示唆し、生殖生物学研究に新しい知見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と判定した。