

氏名・本籍	岡本 麻子 (岡山県)
学位の種類	博士 (生命システム科学)
学位記番号	博甲 第41号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)
学位論文題目	哺乳動物における卵胞発育および排卵制御機構の内分泌学的解析
学位論文審査委員	主査 准教授 山下 泰尚 副査 教授 堀内 俊孝 教授 小西 博昭 准教授 阿部 靖之

学位論文の要旨

哺乳動物では FSH 刺激により同時に複数個の卵胞発育が誘導されるが、一部の優勢卵胞のみが選抜・発育し、発育した優勢卵胞からその後の LH 刺激により成熟卵が排卵される。これまで卵胞発育は FSH 依存的に顆粒膜細胞から分泌されるエストロゲン (E2) がプロゲステロン (P4) へと移行すること、排卵は LH 依存的に顆粒膜細胞で発現する増殖因子 (EGF-like factors ; AREG, EREG, BTC および NRG1) が切断酵素 (ADAM17) により切り出され、卵丘細胞の受容体 (ErbBs) -ERK1/2 の活性化を介して誘導されることが示された。しかし、卵胞発育期の E2 から P4 への分泌変換時期とそれが優勢卵胞選抜に果たす役割や排卵期での EGF-like factors や ErbBs の発現制御機構など未だ不明な点が多い。本研究では FSH 依存的に生じる卵胞選抜機構と LH 依存的に生じる排卵機構の詳細を内分泌学的に解析した。

第一章では、緒論として卵胞発育の開始から、胞状卵胞の発育を経て、成熟卵が排卵へと至るメカニズムの概要を説明し、研究の目的を記載した。

第二章では、卵胞発育期において FSH 依存的に卵胞内で生じる、E2 優勢環境から P4 優勢環境への移行がいつ、どのような機構により制御されるのか、またこのような E2 から P4 への卵胞内ステロイドホルモン環境の移行が卵成熟に与える影響を検討した。その結果、P4 産生遺伝子 (*Star*, *Cyp11a1*, *Hsd3b1*) の高発現により卵胞発育期に恒常的に産生される P4 は卵胞発育初期に P4 代謝酵素である *Akr1c1* により 20 α -OHP へ代謝または *Cyp19a1* により E2 合成の基質として使用されることで低濃度に保たれ、卵胞発育後期に P4 代謝が抑制されると P4 濃度が上昇する、ブタ卵胞発育期のステロイドホルモン移行メカニズムを解明した。さらに、優勢卵胞環境は退行卵胞由来の卵丘細胞の機能性向上を介して卵成熟を促進することを初めて示した。

第三章では、排卵期のマウス卵巣のトランスクリプトームデータより見出した Neurotensin (NTS)

に着目し、NTS の発現および役割と EGF-like factors と ErbBs の発現制御機構を検討した。その結果、NTS とその受容体である NTSR1 は排卵刺激後の顆粒膜細胞と卵丘細胞において発現・局在し、排卵期における卵丘細胞の継続的な ERK1/2 リン酸化を伴い、卵丘細胞の膨潤、卵成熟、排卵、産仔形成、顆粒膜細胞の黄体化に機能することを見出した。また、NTS による卵丘細胞の ERK1/2 のリン酸化維持機構を検討した結果、NTS は顆粒膜細胞の EREG、NRG1 と卵丘細胞の ErbB2、ErbB3 の発現を亢進することで、排卵直前期までリン酸化 ERK1/2 を持続することを認めた。

第四章では、本研究の総合考察、および第五章では本研究の総括を述べた。

本研究により、卵胞発育後期における E2 優勢から P4 優勢環境への移行メカニズムが優勢卵胞選抜と卵成熟に重要であることを明らかにした。さらに排卵期において、NTS は顆粒膜細胞の EREG と NRG1 および卵丘細胞の ErbB2 と ErbB3 の発現を促進し、ErbBs-ERK1/2 の持続的リン酸化を誘導する結果、卵成熟、排卵、黄体化を促進することを初めて明らかにした。また、卵成熟の段階に応じたステロイドホルモンや NTS の添加は卵成熟を向上させたことから、本研究の成果は畜産資源の効率的利用に加え、ヒトの高度生殖補助医療分野においての利用が期待できると考えられた。