

審査の結果の要旨

氏名 江森 千紘

哺乳類の卵巣は、女性ホルモン（エストロゲン）などを生産する内分泌器官としての機能と、卵母細胞を生産する生殖器官としての機能を持つ重要な器官である。卵巣は、卵母細胞と顆粒膜細胞などからなる「卵胞」組織で構成され、排卵前の発達した胞状卵胞において、顆粒膜細胞は、卵丘細胞と、壁顆粒膜細胞とに区別される。卵丘細胞は、卵母細胞の発達支持に特化した細胞であり、一方、壁顆粒膜細胞は、卵巣のもつ内分泌機能の一端を担う細胞である。そのため、これら顆粒膜細胞の発達制御の理解は、上記卵巣機能の制御を理解する上で重要である。そこで本研究では、顆粒膜細胞の発達制御への重要性が知られる卵分泌因子（卵母細胞が分泌する増殖因子）とエストロゲンに着目し、マウスの顆粒膜細胞（卵丘細胞および壁顆粒膜細胞）の発達制御にこれらの協調作用が果たす役割を明らかにすることを目的とした。

第 1 章では、卵分泌因子とエストロゲンが卵丘細胞遺伝子発現に与える影響を、マイクロアレイ解析によって網羅的に解析した。卵分泌因子とエストロゲンが互いのシグナルに与える影響を解析した結果、エストロゲンは卵分泌因子によって制御される生物現象（遺伝子オントロジー）に変化を及ぼさないが、卵分泌因子のシグナル強度、中でも BMP シグナルを増強することが示唆された。一方で、卵分泌因子はエストロゲンによって制御される生物現象を大きく変化させることが示唆された。

第 2 章第 1 節では、エストロゲンが卵母細胞の分泌する BMP シグナルを増強するメカニズムについて、BMP アンタゴニスト Noggin (NOG) に着目して解析した。発現制御解析の結果、卵丘細胞における NOG の発現は、卵分泌因子により促進され、一方、エストロゲンにより抑制された。さらに、NOG 存在下では、卵分泌因子刺激による SMAD1/5/8 のリン酸化が抑制され、エストロゲンは NOG の発現抑制を介して、卵分泌因子のシグナル強度を制御していることが示唆された。さらに、顆粒膜細胞特異的に NOG を発現するトランスジェニックマウスの解析を行った結果、このマウスは顆粒膜細胞の発達異常が原因で不妊であることが示唆された。これらの結果は、NOG 発現制御を介した卵分泌因子とエストロゲンのシグナル相互作用が生体内においても卵胞の正常な発達制御に重要であることを示唆している。第 2 節では、卵分泌因子がエストロゲンシグナルに影響を及ぼすメカニズムについて、エストロゲン受容体 (ESR2) および ESR 結合因子に着目して解析し、これらの発現が卵分

泌因子により制御されることを見出した。すなわち、卵分泌因子は ESR 結合因子の発現を変化させることで、エストロゲンシグナルに影響を与えている可能性が示唆された。

第 3 章では、壁顆粒膜細胞の発達に重要な役割を果たす FOXL2 転写因子に着目し、その発現に対する卵分泌因子とエストロゲンの影響について解析した。興味深いことに、壁顆粒膜細胞における FOXL2 タンパク質量は、培養によって低下するが、卵母細胞とエストロゲンの両方を培地に添加することで高く維持された。この時、FOXL2 mRNA 量には変化は見られなかったことから、卵分泌因子とエストロゲンは、FOXL2 タンパク質量を制御することで壁顆粒膜細胞の発達に影響を及ぼしている可能性が考えられた。この結果は、第 1、2 章で解析してきた卵分泌因子とエストロゲンによる卵丘細胞遺伝子発現制御とは異なる制御が存在する可能性を示唆している。これらの結果は、卵分泌因子とエストロゲンの協調作用が、壁顆粒膜細胞機能制御にも重要な役割を担っていることを示す初めての知見である。

以上、本研究により、卵分泌因子とエストロゲンは互いのシグナルに影響を及ぼし合い、卵丘細胞の発達を制御すること。また、壁顆粒膜細胞の発達に重要な FOXL2 発現に必要であることが明らかとなった。特に、Noggin の過剰発現マウスが不妊であるという事実は、卵分泌因子とエストロゲンの相互作用の異常が個体の妊孕性にまでも影響を及ぼす可能性を示唆している。以上の知見は、顆粒膜細胞の発達制御に新たな知見を提供し、卵巢機能制御の理解に貢献すると考えられる。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。