Osaka University Knowledge Archive

Title	INHIBITORY EFFECTS OF ESTROGEN, PROGESTERONE, ANDROGEN, AND GLUCOCORTICOID ON DEATH OF NEONATAL MOUSE UTERINE EPITHELIAL CELLS INDUCED TO PROLIFERATE BY ESTROGEN
Author(s)	徐, 東舜
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39207
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【 11 】

氏　　名	徐（じょ）　東（とう）　舜（しゅん）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　11450　号
学位授与年月日	平成6年5月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	INHIBITORY EFFECTS OF ESTROGEN, PROGESTERONE, ANDROGEN, AND GLUCOCORTICOID ON DEATH OF NEONATAL MOUSE UTERINE EPITHELIAL CELLS INDUCED TO PROLIFERATE BY ESTROGEN （エストロゲンにより増殖した新生仔マウス子宮上皮の維持に及ぼす各種ステロイドホルモンの効果）
論文審査委員	（主査） 教授　岡田伸太郎 （副査） 教授　北村　幸彦　　教授　奥山　明彦

論文内容の要旨

（目　的）

エストロゲンを投与されている成熟雌マウスの子宮では，エストロゲンの投与が中止されると上皮細胞のアポトーシス（apoptosis）が著増するが，間質のアポトーシスは増加しない。エストロゲンの投与中止後，エストロゲン，アンドロゲン，プロゲステロンを投与すると上皮のアポトーシスは著しく減少する。成熟マウスの子宮の上皮の増殖は卵巣から分泌されるエストロゲンに依存しているが，エストロゲンは間質細胞の増殖を殆ど増加させない。

一方新生仔マウスの子宮では上皮・間質は，性ステロイドホルモンに依存せず（卵巣非依存性に）増殖する。但しエストロゲンを新生仔マウスに投与すると上皮・間質の増殖は増加する。以上の様に，新生仔マウスと成熟マウスの子宮上皮・間質細胞の増殖に対する性ステロイドホルモン依存性は異なる事から，これ等の細胞の維持に及ぼすステロイドホルモンの効果は，成熟期と新生仔期では異なる可能性があると思われる。

本研究では，新生仔マウスにエストロゲンを投与し，その投与中止後に子宮上皮・間質の細胞に細胞死（アポトーシス）が起こるかどうか，又エストロゲンにより増殖した子宮上皮・間質の細胞の維持に及ぼす各種ステロイドホルモンの効果について研究した。

（方　法）

新生仔マウスに出生当日よりエストラジオール－17β（E_2；25 μg／日／マウス）を4日間投与し，その後，ステロイド溶媒液（V），E_2（7.2 μg／g 体重），プロゲステロン（P；80 μg／g 体重），5αージハイドロテストステロン（DHT；8 μg／g 体重），デキサメサゾン（Dex；2 μg／体重）を連日（1－9日間）投与し，投与後各日での子宮上皮・間質の細胞死の程度を調べた。

細胞死の程度は①アポトーシスの全細胞に対する割合（Apoptotic index, AI）と②出生後1日目に^{3}H－thymidineを投与し，子宮上皮・間質に残留する^{3}H－放射活性を調べる事により検討した。上皮・間質の分離は摘出した子宮を1％トリプシンにて37℃で30分間処理後，Cunha 等の方法に従い，実体顕微鏡下で行なった。

（成　績）

V 投与群の上皮のAIは著増し，4日目で最大（約20％）となり，10日目でもなお高値を維持していた。一方，E_2投与群は，ほぼ完全に，またP，DHT，Dex投与群は有意に上皮のAIの増加を抑制した。

上皮の^{3}H－放射活性の残留は，V 投与群では経日的に減少し10日目には1日目の約20％に迄減少した。しかし，E_2投与群は完全に，P，DHT，Dex 投与群では，有意に上皮の^{3}H－放射活性の残留の減少を抑制した。

P，DHT 投与群において，それらの受容体との結合の拮抗剤であるRU486，flutamide を同時に投与したところ，それぞれの上皮のAI増加の抑制効果と^{3}H－放射活性の減少の抑制効果が消失した。

一方，4日間のE_2の投与終了後4日目の子宮上皮の DNA を高分子量分画 DNA と低分子量分画 DNA に分離し，それぞれを電気泳動したところ，低分子量分画 DNA の電気泳動では，約180bp の倍数のバンドが検出され，アポトーシスに特徴的な ladder pattern がみられた。

間質においては4日間のE_2投与中，細胞の増殖の増加はみられるが，その後E_2，V，P，DHT，Dex のいずれの投与群においても組織学的にアポトーシスは殆ど認められず，また，^{3}H－放射活性残留の減少も認められなかった。

（総　括）

上記の結果から以下の結論が得られた。

1）新生仔マウス子宮では，エストロゲン刺激中止後，上皮にのみアポトーシスが生じる。

2）その上皮アポトーシスはエストロゲン，プロゲステロン，アンドロゲン，糖質コルチコイドにより抑制される。

論文審査の結果の要旨

この論文は，新生仔マウスの子宮が，エストロゲン刺激の後，上皮にのみアポトーシスが出現し，エストロゲンを始めとする各種ステロイドホルモンが個々の作用により，このアポトーシスを抑制する事を明らかにしている。これらの点は，もちろん新知見はであるが，この新生仔マウスの子宮を用いたアポトーシス抑制の系は今後，ホルモン標的組織において，ホルモン消退後に起こるアポトーシス及びその抑制機構の解明の一つの有効なモデルとなりうると考える。

以上の観点より，この論文は学位論文に値する。