

Title	Changes in Levels of mRNAs of Transforming Growth Factor (TGF)- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II Receptor, and Sulfated Glycoprotein-2 during Apoptosis of Mouse Uterine Epithelium
Author(s)	渡部, 和子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/40397
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	わた なべ かず こ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 1 月 31 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	Changes in Levels of mRNAs of Transforming Growth Factor (TGF)- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II Receptor, and Sulfated Glycoprotein-2 during Apoptosis of Mouse Uterine Epithelium マウス子宮上皮のアポトーシスに伴う TGF- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II Receptor と Sulfated Glycoprotein-2 の mRNA の発現レベルの変化について
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村 田 雄 二 (副査) 教 授 北 村 幸 彦 教 授 奥 山 明 彦

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

In vitro および *in vivo* において前立腺をはじめとするさまざまな組織で、TGF- β s のアポトーシスへの関与が報告されている。子宮上皮細胞においても、*In vitro* で TGF- β がアポトーシスを誘導することが報告されている。しかし、*in vivo* におけるアポトーシスの役割は明らかにされていない。今回、私たちは *in vivo* にて、子宮上皮アポトーシスにおける TGF- β s の役割について検討するために、エストロゲン消退後のマウス子宮上皮のアポトーシスに伴う TGF- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II receptor および SGP-2 の mRNA の発現を調べ、また、各種ステロイドホルモンが、アポトーシスおよびそれらの mRNA の発現に与える影響について調べた。

[方 法]

- ① BALB/c 雌マウスを、卵巣摘除後 7 日目、その頸部皮下に E2 ペレット (100 μ g の E2 を含む 10 mg のコレステロールペレット) を移植した。ペレットを 4 日間留置したのち抜去し、その後 7 日間にわたり、子宮上皮細胞のアポトーシスの程度を apoptotic index (全上皮細胞中のアポトーシスに陥った細胞の%) にて評価した。また、E2 ペレット除去後、プロゲステロン 5 mg/day, DHT (5 α -dihydrotestosterone) 200 μ g/day, dexamethasone 20 μ g/day をそれぞれ投与し、子宮上皮の apoptotic index に与える影響を調べた。
- ② エストロゲンペレット除去後の TGF- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II receptor および SGP-2 mRNA の発現量の変化を Northern blotting で調べた。また、各種ステロイドホルモン投与がそれらの発現に与える影響も調べた。
- ③ *In situ* hybridization にて、TGF- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II receptor mRNA の子宮での局在について調べた。
- ④ E2 ペレット除去後 2 日目の子宮を上皮組織と間質・筋組織とに分離し、それら各組織での TGF- β 1 mRNA の発現を比較した。
- ⑤ E2 ペレットを皮下に移植して 4 日後、マウスの子宮間質に活性型 TGF- β 1 200 ng を含むペレットを留置し、ペレット周囲の子宮内膜上皮における apoptotic index を、コントロールペレットを子宮間質に留置したマウスと比

較した。

[成績]

① 子宮内膜上皮の apoptotic index は、エストロゲンペレット除去後1日目より著明に増加し、2日目には約20%に達し、3日目より徐々に減少した。腺上皮細胞の apoptotic index は次第に増加し、3日目に約5%になった。それは、4日目にやや減少したが、後はほとんど変化しなかった。

プロゲステロンは3日目から、DHTは4日目から、内膜および腺上皮のアポトーシスを完全に抑制した。しかし、デキサメサゾンには、それらのアポトーシスに対して明らかな抑制効果を示さなかった。

② エストロゲンペレット除去後、SGP-2, TGF- β 1, - β 2, - β 3のいずれもエストロゲン除去前(0日目)に比較してその発現は増強しなかった。TGF- β type II receptor mRNA の発現はエストロゲンペレット除去後、著明に増強し、6日目には0日目の約6倍に増強した。各種ステロイドがSGP-2, TGF- β 1, - β 2, - β 3 mRNA の発現におよぼす影響は、アポトーシスに与える影響と一致しなかった。TGF- β type II receptor mRNA は、2日目にはプロゲステロンにより、4日目にはプロゲステロン、DHTおよびエストロゲンによって、その発現が抑制された。デキサメサゾンは、TGF- β type II receptor mRNA に明らかな影響を及ぼさなかった。

③ In situ hybridization では、TGF- β 1, - β 2, - β 3, TGF- β type II receptor mRNA はいずれも上皮細胞に局在した。

④ TGF- β 1 mRNA は、Northern blotting でも上皮細胞に強く発現していた。

⑤ TGF- β 1 ペレットにより内腔上皮にアポトーシスが誘導された。(アポトーシス指数:コントロール群=0.2%, TGF- β 群=2.5%)

[総括]

子宮上皮細胞に局在する TGF- β type II receptor mRNA の発現が、エストロゲン消退後に増加することから、子宮上皮細胞の TGF- β s に対する感受性の増加がマウス子宮上皮のエストロゲン消退後のアポトーシスの誘導に関与している可能性は示唆される。しかし、in vivo においては、TGF- β によるシグナル自体がアポトーシスの誘導を直接コントロールするものではないと考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、TGF- β とアポトーシスとの関連をマウス子宮において検討し、in vivo 子宮においても TGF- β 投与がアポトーシスを誘導すること。および、TGF- β とその受容体の mRNA は上皮細胞に局在するが、生理的状态でのアポトーシスにおいては、TGF- β 自体ではなく TGF- β type II receptor mRNA の発現が重要な役割をもつことを示唆するものである。TGF- β がアポトーシスに関与していることは知られているが、in vivo 子宮における報告はなく、また、その TGF- β type II receptor mRNA の発現意義を初めて示唆したもので、今後のアポトーシス研究においても重要な資料となると考えられ、学位の授与に値すると認める。