

氏名	えがわみほ 江川美保
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2911号
学位授与の日付	平成17年9月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Ephrin B1 is expressed on human luteinizing granulosa cells in corpora lutea of the early luteal phase: the possible involvement of the B-class Eph-ephrin system during corpus luteum formation (Ephrin B1は黄体期初期のヒト黄体化顆粒膜細胞に発現しており、BクラスのEph-ephrin系の黄体形成に対する関与が示唆される)
論文調査委員	(主査) 教授 中尾一和 教授 篠原隆司 教授 塩田浩平

### 論文内容の要旨

Eph receptorとその細胞膜結合型のligandであるephrinは、形態形成や血管新生などの細胞間認識現象を制御する分子として近年注目されており、特にその中でB-classの分子が血管新生に関与する重要な因子として知られている。一方、哺乳類の卵巣では、排卵を契機として著明な血管新生を伴う組織再構築が進行し、新たな内分泌臓器である黄体が形成されるが、その黄体形成の機序にはまだ不明な点が多い。そこで本研究では、ヒト黄体形成過程におけるB-classのEph-ephrin系の関与を探るために、それらの発現について検討した。

患者の同意の下に開腹手術時に初期黄体を、また体外受精治療時に黄体化顆粒膜細胞を採取し実験に供した。まず初期黄体におけるB-classのEphとephrinのmRNA発現をRT-PCR法にて検討したところ、Eph B1, B2, B4とephrin B1, B2のmRNA発現が検出された。次に発現が確認された分子で抗体による解析が可能であったephrin B1について、初期黄体における局在を免疫組織染色法で検討した。排卵前の卵胞ではephrin B1は内莖膜細胞には中等度に発現していたが顆粒膜細胞にはほとんど発現していなかった。ところがそれは排卵後には黄体化の進行する顆粒膜細胞に急速に発現が認められるようになり、一方内莖膜細胞での発現は減弱した。黄体化顆粒膜細胞でのephrin B1のmRNA発現はNorthern blot法にて確認された。flow cytometry法にて黄体化顆粒膜細胞の細胞膜表面にephrin B1分子が発現していることも確認され、またrecombinant Eph B2が黄体化顆粒膜細胞の表面に結合することも示された。以上の知見をまとめると、排卵後の黄体形成期に一致してヒト黄体組織に数種のEphとephrinのmRNA発現が確認され、とりわけ黄体化顆粒膜細胞は、ephrin B1を発現すること、さらにEph B2との結合能を有することが明らかとなった。従って、ヒト黄体形成期においてephrin B1を細胞膜表面に発現する黄体化顆粒膜細胞は、Eph receptorを発現する細胞と直接相互作用していることが示唆され、Eph-ephrin系が血管新生も含めた黄体形成過程に関与している可能性が考察された。

### 論文審査の結果の要旨

哺乳類の卵巣では、排卵後に著明な血管新生を伴う黄体形成が進行するが、その機序にはまだ不明な点が多い。一方、Ephとその細胞膜結合型リガンドであるephrinは発生における細胞間認識現象を制御する分子として近年注目され、特にその中でB-classの分子は重要な血管新生制御因子として知られている。本研究では、ヒト黄体形成過程におけるB-classのEph-ephrin系の分子の発現について検討した。

患者の同意の下に開腹手術時に初期黄体を、また体外受精治療時に黄体化顆粒膜細胞を採取し実験に供した。RT-PCR法にて初期黄体におけるEph B1, B2, B4とephrin B1, B2のmRNA発現が確認された。免疫組織染色法で検討したところ、ephrin B1は卵胞では内莖膜細胞に、排卵後には黄体化顆粒膜細胞に急速に発現が認められた。その黄体化顆粒膜細胞におけるmRNA発現はNorthern blot法にて確認された。分離した黄体化顆粒膜細胞の表面にephrin B1が発現している

こと、それに recombinant Eph B2が結合することも示された。従って、ヒト黄体形成期において顆粒膜細胞は Eph receptor を発現する細胞と直接相互作用していることが示唆され、B-class の Eph-ephrin 系分子が黄体形成過程に関与している可能性が考察された。

以上の研究はヒト黄体形成機構の解明に貢献し、生殖生理学に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年8月30日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。