

論文審査の結果の要旨

氏名 増井 藤子

エストロゲン様内分泌攪乱化学物質(EEDC)は、エストロゲン受容体(ER)に結合してエストロゲン類似作用を示すことにより、野生動物やヒトの内分泌系を攪乱して、生殖障害を引き起こす。マウスでは、周生期にエストロゲンや EEDC に曝されると、生殖器官は分化の道を誤り、奇形や不妊、癌等が誘起される。通常の成体におけるエストロゲン効果は可逆的であって、エストロゲンが消失した後までも効果が持続するということはないが、周生期においては不可逆的な変化がエストロゲンで誘導されるのである。なかでも雌性生殖輸管では、周生期 EEDC 曝露により成体になって輸卵管腫瘍、子宮頸部の角質化、腺疾患、膈上皮の増殖角質化及び腫瘍化などの重篤な異常が生じる。これらの病態はエストロゲン過剰症に類似している一方、卵巣の存否に関わらず同様な異常が認められることから、周生期 EEDC 曝露により、生殖輸管系がエストロゲン非依存下において、エストロゲンによる刺激が常にあるかのように振舞ってしまう結果、上述の病態を発生させると考えられる。

マウスの雌性生殖輸管に対するエストロゲン毒性作用の分子機構については未だ解明されていないが、膣では、周生期に17 β -エストラジオール(E2)とビタミンA(VA)を同時投与すると、E2のみを投与したときに見られる膣上皮の不可逆的な増殖と角質化が起こらないことや、keratinocyte growth factor (KGF)を周生期に投与すると、E2を投与したときと同様に膣上皮の不可逆的な増殖角質化が起こること等、断片的だが興味深い現象が報告されている。これらを手がかりに、本研究では、不可逆的な異常を引き起こすEEDCの毒性作用の分子機構について知る目的で、成体マウスの膣にエストロゲン非依存的で不可逆的な増殖を引き起こす周生期エストロゲン作用の分子機構を探った。

(I) ビタミンAは、周生期エストロゲンもしくはKGF曝露による膣上皮の不可逆的な変化を抑制するが、エストロゲン依存的な変化は抑制しないことを明らかにした。

(II) エストロゲンが周生期膣に内在するKGF-KGF受容体情報伝達系の働きを増強することを通して、膣上皮の不可逆的な増殖を引き起こすことを明らかにした。

(III) 周生期エストロゲン曝露の有効な膣上皮分子マーカーである

TFF1 を発見した。

これらの論文の各章で示された研究成果は内分泌攪乱化学物質の生殖輸管に対する影響の基本的なメカニズムを理解する上で大変重要な知見であり、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文の第1章から第3章までのすべては、守隆夫、松田学、岡良隆らとの共同研究であるが、いずれも論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。