

[ 別 紙 2 ]

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名      ウォンパニットカニカ  
(WONGPANIT Kannika)

成熟した哺乳類の卵巣には胎児期に有糸分裂を終えて減数分裂をディプロテン期で停止した卵母細胞を卵胞上皮細胞が包み込んだ状態の原始卵胞が数万～数十万個含まれている。性周期毎に原始卵胞の一部が発育を開始して成熟した後排卵に至る。排卵後、卵胞の細胞は再度分化して黄体細胞となり、黄体を形成する。妊娠した場合は妊娠黄体として妊娠の維持につとめ、妊娠しない場合は速やかに退行して次の性周期を起動する。この黄体の発育と維持および的確な退行は、妊娠の維持あるいは安定した性周期の起動と維持に対して重要な役割を果たしており、黄体退行に異常がある場合には性周期が乱れたり停止したりすることによって排卵不全に陥って不妊となって増殖が阻害されるので、適切に黄体を退行させる手法を開発することは繁殖学の重要な課題である。しかし黄体の維持と退行を調節している分子機構には種族差があり、未だに不明点が多い。近年の研究から、黄体の前駆組織である卵胞の選択的閉鎖は卵胞上皮細胞における細胞死リガンド・受容体依存性アポトーシスによって支配的に調節されていること、健常卵胞の上皮細胞ではシグナル伝達が抗アポトーシス因子 (cellular FLICE-like inhibitory protein: cFLIP) によって阻害されており、これの発現が停止した場合に細胞が死滅して卵胞が閉鎖することなどが分かっている。しかし排卵後に卵胞の細胞が再分化して形成される黄体の細胞においてもこのような細胞死制御機構が働いているか否か不明である。

申請者は重要な実験動物の齧歯類 (マウス、シリアンハムスター、ラット) を材料とし

て、まず胎児期の生殖腺の始原生殖細胞とそれを取り囲む間質細胞などにおける cFLIP の発現にともなう発現と局在の推移を調べた。マウスとシリアンハムスターにおいては cFLIP<sub>S</sub> が始原生殖細胞が体細胞分裂を繰り返す妊娠中期から後期にかけて始原生殖細胞と間質細胞に高発現していること、ラットでは比較的初期から高発現を維持していることを明らかにした。ついで申請者は各動物の黄体における cFLIP の発現と局在の性周期と妊娠にともなう変化を比較した。マウスでは、cFLIP<sub>L</sub> が検出されないこと、性周期中は黄体が速やかに発育する発情後期をピークとして cFLIP<sub>S</sub> が黄体細胞に高発現しており、黄体退行に伴って速やかに低下すること、妊娠動物では妊娠中期の黄体細胞に cFLIP<sub>S</sub> が高発現していることなどが分かった。シリアンハムスターでは、性周期中は発情後期をピークとして黄体細胞に cFLIP<sub>S</sub> が高発現しており、黄体退行に伴って速やかに低下すること、性周期中を通じて黄体細胞に低レベルの cFLIP<sub>L</sub> が発現し続けること、妊娠動物では妊娠初期から中期の黄体細胞に cFLIP<sub>S</sub> が高発現し、cFLIP<sub>L</sub> は妊娠期間を通じて低レベル発現し続けていることなどが分かった。ラットにおいては、マウスやシリアンハムスターと異なって発情後期をピークとして黄体細胞に cFLIP<sub>L</sub> と cFLIP<sub>S</sub> が高発現しているおり、黄体退行に伴って速やかに低下すること、妊娠中期の黄体細胞に cFLIP<sub>S</sub> と cFLIP<sub>S</sub> とが高発現していることなどが分かった。

以上のようにいくつもの新規知見を含む申請者の研究によって、cFLIP は貴重な実験動物である齧歯類 3 種の性周期中および妊娠期間中の黄体細胞において細胞死リガンド・受容体を介したアポトーシスシグナルの伝達を細胞内で阻害することで生存因子として働き、黄体細胞の生存と死滅の制御に支配的に関わることで黄体退行の調節に重要な役割を果たしていると考えられた。また種間で 2 種あるスプライシングバリエントのどちらを用いるのか異なることが明らかとなり、cFLIP の発現を調節する機構が種間で異なると考えられた。申請者の研究業績をとりまとめた論文の内容および関連事項について試験を行った結果、審査委員一同が博士（農学）の学位を受けるに必要な学識を有する者と認め、合格と判定した。