

審査の結果の要旨

氏名 森 真弓

本研究は、death effector domain-containing protein (*Dedd*) 欠損マウスが呈するメス不妊症の原因が脱落膜分化不全にあることを明らかにし、その分子メカニズムを解明することを目的として、女性不妊症において脱落膜の機能分化が原因かつ治療のターゲットの一つになり得る可能性を示したものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス着床胚を取り囲む子宮脱落膜組織の分化にともなって、*Dedd* 遺伝子が高発現していた。このことは、*in vitro* で子宮間質細胞の脱落膜分化誘導をおこなった際にも *Dedd* 遺伝子の発現が上昇することから確認された。また、ヒト子宮内膜細胞も同様に脱落膜分化誘導にともなって *DEDD* 遺伝子発現の上昇を認めた。
2. *Dedd* 欠損マウスはメスのみ生殖能に異常を呈し、正常出産に至ることがほとんどまったく見られない。卵巣機能や着床以前の子宮機能・形態は正常にもかかわらず、着床後短期間で胚が喪失した。このことは、*Dedd* 欠損マウスのメス不妊の原因が、着床後の子宮機能にあることを示唆した。
3. *Dedd* タンパク質が結合して安定化することが分かっている *Akt* タンパク質が、*Dedd* 欠損マウスの妊娠子宮で減少していた。また、子宮脱落膜の多核化に必須とされる *Cyclin D3* 分子も、そのタンパク質量が *Dedd* 欠損マウスの妊娠子宮及びで減少していた。さらに、*Dedd* 欠損マウス由来の子宮間質細胞は、脱落膜分化誘導中に *Cyclin D3* タンパク質の安定性が低下することも明らかとなった。このことには、*Dedd* タンパク質が *Cyclin D3* と *Cdk4* 及び *Cdk6* の複合体とそれぞれ相互作用することによってそれらのタンパク質安定性に寄与するためであることが示唆された。
4. *Dedd* 欠損マウス由来の脱落膜細胞においては、脱落膜分化の指標である多核化が野生型マウス由来の細胞に比較して半減していた。ところが、*Akt* 及び *Cyclin D3* を *Dedd* 欠損マウス由来の脱落膜細胞に過剰発現させると、多核化が亢進したことから、これらの分子が *Dedd* によって制御され、脱落膜分化にはたらくことが示された。
5. したがって、*Dedd* 欠損マウスでは、脱落膜細胞の多核化をとまなう分化・成熟に必要な *Akt* 及び *Cyclin D3* タンパク質量が不十分となり、脱落膜組織の機能不全を呈すると考えられた。実際、*Dedd* 欠損マウス子宮に着床した胚は、胎盤形成前にほぼ全てが死亡してしまうことも剖検的に示された。着床後、胎盤形成期に入るまで、*Dedd* 欠損マウス子宮の脱落膜領域では、組織の細胞萎縮や出血が亢進しており、胚由来の細

胞の異常浸潤も認められた。

以上、本論文は *Dedd* 欠損マウスのメス不妊メカニズムが子宮脱落膜の分化不全にあること、またこの脱落膜分化不全が *Dedd* による Akt タンパク質及び Cyclin D3 タンパク質の安定化の減少によることを明らかにした。本研究は、ヒトでは困難な妊娠子宮の脱落膜に着目した不妊の原因とその分子メカニズムの解明を、マウスを用いた実験でおこない、*DEDD* 遺伝子の異常がヒト女性不妊症にも関与する可能性を示した点で非常に重要であり、*DEDD* 遺伝子を標的とした新規診断・治療法の開発に多大な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。