

## 論文の要約

報告番号	甲 医 第 1243 号	氏名	山本 由理
学位論文題目	Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries		
論文の要約			
<p>排卵現象は炎症に類似し、その機構には多様な炎症系サイトカインが関与する。これまで我々は、周排卵期に卵巣内のTNF<math>\alpha</math> (tumor necrosis factor alpha)が増加していること、TNF<math>\alpha</math>は炎症ケモカインであるCINC(cytokine induced neutrophil chemoattractant)を増加させること、CINCは好中球遊走を促進すること、さらにCINC中和抗体を投与すると排卵が抑制されることを報告してきた。このようにTNF<math>\alpha</math>は周排卵期において重要な役割を果たすと考えられるが、その詳細は解明されていない。そこで今回我々は、周排卵期におけるTNF<math>\alpha</math>の役割を検討した。</p> <p>3週齢雌ラットにpregnant mare serum gonadotropin - hCG(human chorionic gonadotropin)による過排卵処置を行い、hCG投与と同時に両側卵巣嚢内にTNF<math>\alpha</math>を投与し、hCG投与後の排卵数およびアポトーシス関連因子とオートファジー関連因子の経時的変化を対照群 (TNF<math>\alpha</math>非投与群) と比較検討した。</p> <p>得られた結果は以下の通りである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. TNF<math>\alpha</math>濃度依存性に有意に排卵数が減少し、未破裂卵胞が増加した(対象群:31.3<math>\pm</math>6.2 vs. TNF<math>\alpha</math>群:7.0<math>\pm</math>3.7, p&lt;0.01)。</li> <li>2. TNF<math>\alpha</math>群では、顆粒膜細胞でTUNEL陽性細胞が有意に増加した(対象群:7.0<math>\pm</math>2.1% vs. TNF<math>\alpha</math>群:46.9<math>\pm</math>14.2%, p&lt;0.01)。</li> <li>3. TNF<math>\alpha</math>投与12時間後にBcl-2が減少し[mRNA(対象群:2.11<math>\pm</math>0.33 vs. TNF<math>\alpha</math>群:1.16<math>\pm</math>0.24, p&lt;0.05)及び蛋白(対象との比:0.54<math>\pm</math>0.43, p&lt;0.01)]、Bax/Bcl-2比が上昇した[mRNA(対象群:1.25<math>\pm</math>0.11 vs. TNF<math>\alpha</math>群:2.12<math>\pm</math>0.33, p&lt;0.05)及び蛋白(対象との比:2.65<math>\pm</math>0.85, p&lt;0.05)]。さらにカスパーゼ実行型であるcleaved caspase3のmRNAが増加していた(対照群:1.80<math>\pm</math>0.50 vs. TNF<math>\alpha</math>2.49<math>\pm</math>0.48, p&lt;0.05)。</li> <li>4. TNF<math>\alpha</math>投与12時間後にオートファジー関連因子であるLC3(light chain3)が増加した[LC3<math>\alpha</math> mRNA(対照群:0.64<math>\pm</math>0.54 vs. TNF<math>\alpha</math>群:1.80<math>\pm</math>0.60, p&lt;0.05), LC3<math>\beta</math> mRNA(対象群:1.57<math>\pm</math>0.24 vs. TNF<math>\alpha</math>群:2.42<math>\pm</math>0.64, p&lt;0.05)及びLC3-II蛋白(対象との比:2.65<math>\pm</math>0.10, p&lt;0.01)]。</li> <li>5. TNF<math>\alpha</math>投与によりオートファゴソームの増加が認められた(対照群:38.6<math>\pm</math>9.8% vs. TNF<math>\alpha</math>群:83.3<math>\pm</math>13.4%, p&lt;0.05)。</li> </ol> <p>以上より、排卵過程で増加するTNF<math>\alpha</math>は、1) 卵胞破裂を抑制して未破裂卵胞を増加させること、2) 卵胞顆粒膜細胞において、アポトーシス関連因子とオートファジー関連因子を増加させることが明らかとなった。</p> <p>このことより、周排卵期に増加するTNF<math>\alpha</math>は排卵抑制作用を持つとともに、アポトーシスとオートファジーの2つのプログラム細胞死の経路を介して、未破裂卵胞の顆粒膜細胞死に関与していることが示唆された。</p>			