HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Analysis of mast cells in the neonatal ovary of MRL/MpJ mice : unique immune cells participating in early follicular development [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	中村, 鉄平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11517号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57190
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Teppei_Nakamura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）　　氏名：中村　鉄平
Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Analysis of mast cells in the neonatal ovary of MRL/MpJ mice -unique immune cells participating in early follicular development–

(MRL/MpJ マウスの新生子期卵巣に出現する肥満細胞の解析 -初期卵胞形成に参加する特異な免疫細胞-)

肥満細胞(MC)はほぼ全ての臓器に存在し、自然免疫及び獲得免疫において外来抗原に対する監視細胞として機能する。ヒトを含む数種の哺乳類において、MC は成体の卵巣にも存在し、MC と生殖機能との関連性が示唆されている。一方、新生子期のマウス卵巣にも少数の MC が存在するが、その機能的意義は不明である。本研究において、著者は MRL/MpJ マウスの新生子期卵巣に多数の MC を発見した。

生後 0 日齢 MRL/MpJ マウスの全身諸臓器のうち、MC 数は特に卵巣において C57BL/6N よりも有意に多かったが、いずれの系統でもマクロファージ、B 細胞、T 細胞、好中球及び好酸球は少数だった。新生子期において、MRL/MpJ マウスの卵巣内 MC (OMC) は生後 0 日齢で最も多く出現し、加齢と共に減少したのに加え、卵巣表面上皮と隣接して局在する傾向にあった。OMC の量及び局在はマウス系統に依存し、特に卵巣表面上皮直下に局在する MC 数は新生子 MRL/MpJ マウスで顕著に多かった。

MRL/MpJ マウスの新生子期卵巣において、一部の OMC は nest 内に存在し、圧迫又は変性した卵細胞に直接接していた。また、MRL/MpJ マウスでは、原始卵胞及び一次卵胞内の卵細胞と比較して nest 内の卵細胞と接する OMC が多く、nest 内の卵細胞数は他の系統より有意に少なかった。新生子期卵巣において、MRL/MpJ マウスの卵胞形成関連遺伝子の発現量は C57BL/6N マウスのそれより有意に高く、前者の卵胞形成は後者より進んでいることが示唆された。以上の形態学的観察結果より、多量の MC の出現及びその分布は MRL/MpJ マウスの新生子期卵巣に特徴的な表現型であり、本マウスの OMC は nest breakdown を介して初期の卵胞形成を早めている可能性が考えられた。

次いで、著者は MRL/MpJ と C57BL/6N マウスとの間で交雑系を作出し、新生子 OMC の出現を制御する因子を調査した。MRLB6F1 は B6MRLF1 と比較してより多くの OMC を有したが、その分布

領域に差はなかった。更に、分娩を 2 日遅延させた MRL/MpJ マウス胎子の OMC 数は、通常分娩後 2 日齢の同マウスのそれより有意に多かった。

N2 戻し交配群を用いた QTL 解析の結果、significant レベルを超える QTL が Chromosome 8 の 2 箇所(OMC 数に関与する *D8Mit343-D8Mit312*、OMC の分布に関与する *D8Mit86-D8Mit89*)に検出され、それぞれ *mast cell in the ovary of MRL/MpJ 1* (*mcom1*)及び *mcom2* と命名した。*mcom1* に座位する MC 遊走関連遺伝子のうち、MRL/MpJ マウスの新生子期卵巣における chemokine (C-C motif) ligand 17 発現量は C57BL/6N マウスのそれより有意に高く、MRL/MpJ マウスでは OMC マーカー遺伝子発現量と有意な相関が認められた。このように、MRL/MpJ マウスの新生子期卵巣における MC の出現は、妊娠中の環境因子及び子由来の遺伝的因子により制御され、OMC の量及び分布は各々独立した遺伝的因子によって制御されていた。

新生子マウスにおいて、卵細胞を包含する nest は崩壊して個々の原始卵胞となる。このプロセスは nest breakdown と呼ばれ、一部の卵細胞のみが生存し残りの卵細胞は死滅する。本研究の結果より、MRL/MpJ マウスの新生子卵巣における多量の MC は環境因子及び遺伝的因子の制御下で nest breakdown に参加し、初期の卵胞形成を早めていることが示唆された。結論として、MC は初期の卵胞形成に関与する特異な免疫細胞であり、新生子期 MRL/MpJ マウスの表現型は MC を介した免疫機構と生殖機構の新たな機能的関連を示していると考察した。