



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the pathogenesis of oocyte pick-up dysfunction of oviduct in autoimmune disease-prone model mouse [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	齋藤, 実里奈
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7163号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/87240">https://hdl.handle.net/2115/87240</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_(HOSOTANI)_Marina_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：齋藤（細谷）実里奈

審査委員	主査	教授	昆	泰寛
	副査	教授	滝口	満喜
	副査	教授	片桐	成二
	副査	准教授	市居	修

## 学位論文題名

Study on the pathogenesis of oocyte pick-up dysfunction of oviduct in autoimmune disease-prone model mouse

(自己免疫疾患モデルマウスにおける卵管ピックアップ障害の病態発生に関する研究)

動物の繁殖障害およびヒトの雌性不妊症は、安定した畜産物供給および少子化克服を阻む重大な課題である。本課題解決のため、排卵から着床までの生殖プロセスを妨げる雌性生殖器病態の解析が急務である。卵管ロート部は排卵卵子を卵管内へ誘導するピックアップ機能を担い、その機能異常は繁殖障害および不妊症の一因となる。しかし、ピックアップ機能の生理的制御機構および障害発症機序は不明で、臨床現場における診断・治療法はない。注目すべきことに、自己免疫異常は雌性生殖器の形態機能に重大な影響を及ぼすことが報告されている。そこで本研究では、全身性自己免疫疾患を発症するモデルマウス MRL/MpJ-*Fas<sup>lpr/lpr</sup>* (MRL/lpr)卵管の形態機能解析を通し、自己免疫異常とピックアップ機能との関連性を明らかにした。

第1章では、ピックアップ機能の定量法を開発し、MRL/lpr に応用した。排卵卵子数に対する卵管内卵子数の割合をピックアップ効率(PUR)と定め、健常な C57BL/6N (B6)の PUR を計測すると約 100%であった。一方、重篤な自己免疫疾患を発症する 6 ヶ月齢 MRL/lpr の PUR は約 63%で、軽症の 3 ヶ月齢 MRL/lpr の約 94%と比較して顕著に低下した。さらに、卵管ロート部の超微形態観察の結果、6 ヶ月齢 MRL/lpr では、同齢 B6 や 3 ヶ月齢 MRL/lpr と比較し卵管ロート部が腫脹し、上皮を覆う線毛が減少していた。以上より、MRL/lpr において、自己免疫疾患の進行が卵管ロート部の形態的变化を伴ってピックアップ障害を招くことが示された。

第2章では、卵巣嚢の形態を解剖学的に精査した。マウスの卵巣および卵管ロート部は、卵巣間膜と卵管間膜で包まれた袋状の構造“卵巣嚢”内に位置するが、極小の卵巣嚢孔 (FOB) によって腹腔と連絡していた。さらに、FOB は平滑筋に富む卵巣嚢孔間膜 (LOB) で囲まれ、

その筋収縮によって FOB の大きさが変動することが示された。6 ヶ月齢 MRL/lpr では LOB が線維化し、3 ヶ月齢時より FOB の拡大する傾向があった。以上より、MRL/lpr の排卵卵子は FOB を介して腹腔内に脱落する可能性が示唆された。

第 3 章では、エクソーム解析によって B6 と MRL 系統 (MRL/lpr およびその野生型である MRL/+) との性ホルモンおよびその受容体をコードする遺伝子配列を比較した。その結果、これら蛋白質の構造に変異はみられなかった。一方、MRL 系統は B6 に比較して排卵数が多く、とくに MRL/+ では PUR が 100% を超えていたことから、黄体形成過程を組織学的に解析した。その結果、MRL/+ では B6 に比べて黄体形成が早期に進行し、これには排卵後卵胞における細胞外マトリックスのリモデリングの亢進が関与することが示唆された。

第 4 章では、卵管ロート部の線毛上皮の形態機能を精査した。規則的な線毛運動は健全なピックアップ機能における必須要素であるが、6 ヶ月齢 MRL/lpr の卵管ロート部では、3 ヶ月齢時と比較して線毛上皮細胞数の減少、線毛運動速度の低下、および線毛運動方向のばらつきの増大がみられた。このことから、全身性の自己免疫異常が卵管ロート部線毛上皮の形態機能に影響を与えることが示された。また、6 ヶ月齢 MRL/lpr の卵管ロート部粘膜固有層には顕著な炎症細胞浸潤がみられ、これら細胞由来の液性因子が線毛上皮の病態に関与すると考えられた。

以上、本研究は免疫異常と卵管機能障害との関連性を明らかにし、動物の繁殖障害およびヒトの雌性不妊症の病態発生機序の汎動物学的全貌を解明する上で、必要不可欠な知見を提供している。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 齋藤 (細谷) 実里奈氏 が博士 (獣医学) の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。

(1,577 字)