

## Study on the expression and function of MMP-3 in bovine endometrium

アルヌン, エムディ, イフテカール, ラハマン

<https://hdl.handle.net/2324/4110551>

---

出版情報：九州大学, 2020, 博士（農学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏名	Al-Nur Md. Iftekhar Rahman			
論文名	Study on the expression and function of MMP-3 in bovine endometrium (ウシ子宮内膜における MMP3 の発現および機能に関する研究)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	山内伸彦
	副査	九州大学	教授	辰巳隆一
	副査	岩手大学	教授	高橋透

## 論文審査の結果の要旨

子宮内膜は妊娠の成立と維持に必須の器官であり、その機能を正常に維持するためには周期的な組織改変が必要とされる。組織改変は細胞外マトリックスの分解を起点とするが、その中心的な役割を担うのがマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) である。ウシ子宮内膜においても多種類の MMP が発現していることが報告されている。しかし、ストロメリシン群に属する MMP3 についての報告はほとんどない。MMP3 は基底膜を構成するラミニンやフィブロネクチンを分解するため、子宮内膜の組織改変においても重要な機能を持つことが想定される。本研究では、ウシ子宮内膜における MMP3 の発現動態とその生理機能を明らかにする事を目的とした。

卵胞期、黄体期および着床期のウシ子宮内膜における MMP3 遺伝子の発現を RT-qPCR によって解析した結果、他の周期と比べ卵胞期で有意に高い値を示した。MMP3 の発現に対するエストラジオール (E2) の影響を調べるため、培養ウシ子宮内膜間質細胞 (BES) および上皮細胞 (BEE) を用いた解析を行った。RT-qPCR およびゼラチンザイモグラフィの結果、E2 は BES における MMP3 の発現を有意に増加させたが、BEE に対する効果は認められなかった。これらの結果は、卵胞期の主要ホルモンである E2 が BES における MMP3 の発現を上昇させることを示している。

ついで、MMP3 の生理機能として BES の細胞増殖に対する役割を解析した。E2 は BES の細胞増殖を有意に増加させたが、その効果は MMP3 特異的阻害剤によって抑制された。さらに、リコンビナント MMP3 (rMMP3) を用いた解析では、E2 と同様の細胞増殖作用が認められた。これらの結果から、E2 誘導性の BES 細胞増殖において MMP3 が関与することが示唆された。

MMP3 は膜貫通型のヘパリン結合性上皮成長因子 (HB-EGF) を切断し、細胞外へ遊離させることが報告されている。そこで、BES 培養上清中の HB-EGF をウエスタンブロッティングによって解析した。その結果、E2 および rMMP3 によって培養上清中の HB-EGF が有意に増加した。また、E2 による HB-EGF の遊離は MMP3 特異的阻害剤によって抑制された。さらに、E2 誘導性の BES 細胞増殖は、HB-EGF 受容体のアンタゴニストによって抑制され、リコンビナント HB-EGF (rHB-EGF) によって濃度依存的に増加した。加えて、BEE の細胞増殖に対する E2 および rMMP3 の効果は認められなかったが、E2 処理を行った BES の培養上清および rHB-EGF は BEE の細胞増殖を有意に増加させた。これらの結果は、卵胞期に E2 によって発現が誘起された MMP3 が BES から HB-EGF の遊離を促し、オートクライン/パラクライン的に子宮内膜細胞の増殖を促すことを示したものである。

以上要するに、本論文は、ウシ子宮内膜における MMP3 の発現動態とその制御機構を明らかにするとともに、子宮内膜細胞の増殖における MMP3 の生理的役割を明らかにしたものであり、動物繁殖生理学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって、本論文は博士 (農学) の学位に値すると認める。