

学 位 論 文 要 旨

研究題目

The role of death receptor signaling pathways in mouse Sertoli cell avoidance of apoptosis during LPS- and IL-18-induced inflammatory conditions

(LPS および IL-18 誘起炎症状態下におけるマウスセルトリ細胞のアポトーシス回避とデスレセプター経路の役割)

救急・災害医学 (指導教授又は医学研究科紹介教授 平田 淳一)

氏 名 井上 岳人

敗血症のような重症病態治療後の生殖機能および性腺機能に対する影響に関して不明な点も多く、回復後の QOL の観点からもそれらの機能を調べることは重要である。Lipopolysaccharide (LPS) は感染性の急性炎症を引き起こし、血中の interleukin (IL) -18 産生を増加させる。我々はこれまでに、急性炎症時に血漿中の IL-18 濃度が増加すると、IL-18 が精巣生殖細胞のアポトーシスを誘導することを見出した。さらに、高濃度の recombinant IL-18 (rIL-18) は男性ホルモン産生細胞であるライディッヒ細胞のアポトーシスを促進することを明らかにした。セルトリ細胞は血液-精巣関門を形成し、精巣生殖細胞を有害物質から保護している。しかし、LPS や IL-18 がセルトリ細胞に与える影響について明らかではない。そこで、マウスセルトリ細胞由来 TM4 細胞を LPS (200、1000 ng/mL) あるいは rIL-18 (0.1–100 ng/mL) で刺激し、アポトーシスの指標である cleaved caspase-3、炎症性サイトカインおよびアポトーシスシグナル伝達経路関連因子 (tumor necrosis factor receptor [Tnfr] 1、Fas、Fas ligand [Fasl]、Fas associated death domain protein [Fadd]) の発現を検証した。その結果、LPS 刺激により IL-6 mRNA および Tnf- α mRNA は増加した。LPS 刺激により Fas mRNA は増加したが、セルトリ細胞由来の FasL mRNA は減少した。LPS は Tnfr1 mRNA や Fadd mRNA 発現にほとんど影響を与えず、アポトーシスを誘導しなかった。LPS 刺激により IL-18 mRNA は増加せず、IL-18r1 mRNA は減少した。rIL-18 刺激は IL-18r1 mRNA を増加させ、IL-6 mRNA の発現増加といった炎症反応を誘導した。しかし、rIL-18 刺激は Tnfr1 mRNA を減少させ、Tnf- α mRNA、Fasl mRNA、Fas mRNA、Fadd mRNA の発現にほとんど影響を及ぼさなかった。また、rIL-18 刺激による cleaved caspase-3 の発現にも変化はなく、アポトーシスが誘導されなかった。以上の結果から、セルトリ細胞は外因性炎症刺激物質 (LPS) および内因性炎症刺激物質 (高濃度 rIL-18) の刺激に対し感受性が低く、強い炎症刺激にもかかわらずアポトーシスを起こしにくいことが示唆された。また、刺激因子の種類によりアポトーシスを回避する機構が異なることが明らかとなった。故に、セルトリ細胞は炎症刺激に耐性があり、精巣の他の構成細胞よりも精巣の恒常性を維持する上で大きな役割を果たしている可能性が示唆された。