

【目的】 雌性生殖器は各々が特有の生殖機能を司り、その機能異常が不妊症に直結する。例えば卵管の卵巣側末端・卵管ロートは、排卵胚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・ピックアップ障害は卵管性不妊症の一因となる。しかしその詳細な病態発生機序は不明である。一方我々は、自己免疫疾患モデルマウス MRL/MpJ-*Fas^{lpr/lpr}* (MRL/lpr) がピックアップ障害を呈し、その病態には卵管の炎症および線毛上皮の恒常性の破綻が関与することを明らかにした。さらに、卵管ロートのトランスクリプトミクス解析の結果、MRL/lpr の卵管ロートでヘッジホッグシグナル伝達経路 (Hh 経路) の減弱化がみられることを発見した。本研究では、MRL/lpr の卵管の分子形態学的解析を通し、卵管ロートの形態機能制御における Hh 経路の役割と、その免疫異常との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 若齢 (3ヶ月齢) および加齢 (6ヶ月齢) のマウスを使用した。健全系統として C57BL/6N (B6)、卵管ロートの形態異常を呈する自己免疫疾患モデルマウス MRL/lpr およびその野生型 MRL/MpJ (MRL/+) を使用した。卵管ロートを採取し、免疫組織化学、遺伝子発現解析および *in situ* hybridization で Hh 経路の中核分子である *Ptch1*, *Smo*, *Gli1/2/3* およびリガンド (*Shh*, *Dhh*, *Ihh*) の局在・発現を解析した。加えて、卵管上皮の恒常性を制御する *Pax8* と線毛形成を制御する *Foxj1* の局在・発現も解析し、Hh 経路関連分子の発現量との相関性を解析した。

【結果】 全個体で卵管ロートの線毛上に *Ptch1*, *Smo* および *Gli2* が局在した。加齢 B6 および MRL/+ では若齢と比べ、Hh 経路関連分子の発現が低下する傾向にあった。加齢 MRL/lpr の卵管ロートでは、若齢および他系統と比べ、*Ptch1*, *Smo* および *Gli1* の発現が顕著に低く、*Gli2* の発現が顕著に高かった。加齢 MRL/lpr の卵管ロートでは、若齢および他系統と比べ *Pax8* の発現が顕著に低く、*Foxj1* の発現が顕著に高かった。卵管ロートにおいて、若齢の全系統で *Ptch1*, *Smo* および *Gli2* と *Pax8* および *Foxj1* の発現量が正に相関した。一方、*Shh*, *Dhh* および *Ihh* は卵管ロート上皮では検出されず、卵巣の顆粒層細胞で *Ihh* の発現が検出された。以上、マウスの卵管ロートの線毛が Hh 経路を介したシグナル伝達を担い、全身自己免疫異常が Hh 経路の減弱化を通して線毛上皮の恒常性に影響を与える可能性が示唆された。

健全マウスと自己免疫疾患モデルマウスにおける卵管ロートの Hh 経路の発現

