

審査の結果の要旨

氏名 秋野なな

本研究は、Nrf2/Keap1 経路の活性化による酸化ストレスの減少が卵巣の抗加齢に及ぼす影響を明らかにするため、ヒト顆粒膜細胞、およびマウス卵巣において Nrf2/Keap1 経路活性化剤である Dimethylfumarate (DMF) が及ぼす影響を検討し、下記の結果を得ている。

1. ヒト卵巣組織において、Nrf2 及び Keap1 タンパクの発現を確認し、顆粒膜細胞において酸化ストレス刺激はヒト顆粒膜細胞において Nrf2 及び抗酸化物質の発現を上昇させることを認めた。また内因性 Nrf2 のノックダウンはヒト顆粒膜細胞での抗酸化物質の発現を低下させ、Nrf2 活性化剤 DMF は抗酸化物質の発現を上昇させた。さらに Nrf2 の活性化は 8-OHdG 産生と ROS 産生を低下させ、DMF がヒト顆粒膜細胞において酸化ストレスを減弱する可能性が示唆された。
2. マウスへ DMF を経口投与し実験を行い、マウス卵巣において、DMF 投与は排卵数と貯蔵原始卵胞数を有意に増加させ、さらに 血清中 Nrf2 と AMH 濃度は上昇したことが確認された。また卵巣組織において DMF 投与は Nrf2 を活性化し、抗酸化物質の産生は上昇し、組織免疫染色において酸化ストレスが減弱していた。さらに Telomere と TERT 活性も DMF 投与で上昇していた。以上より、マウス卵巣において DMF 投与は Nrf2 を活性化することで酸化ストレスを減弱し、排卵数と貯蔵原始卵胞数を増加させることで妊孕性の温存に寄与する可能性が示唆された。

以上、本論文は Nrf2/Keap1 経路の活性化による酸化ストレスの減少が卵巣の抗加齢に寄与することを明らかとし、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。