

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 竹内 亜利砂

本研究は、子宮内膜症による卵巣機能への影響を明らかにするために、子宮内膜症モデルマウスおよびヒト卵巣検体を用いて、子宮内膜症と卵巣予備能との関係について原始卵胞の活性化経路に着目し、解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 子宮内膜症モデルマウスでは、コントロール群と比べて、全卵胞数が減少しており、卵巣予備能が低下していた。さらに、原始卵胞の割合が有意に低下し、原始卵胞以降の一次卵胞、二次卵胞、胞状卵胞、成長卵胞の割合が増加していた。これらの結果より、子宮内膜症では、卵巣予備能が低下しており、その機序として、原始卵胞の異常活性化により、原始卵胞が枯渇化し、卵巣予備能が低下している可能性が示唆された。
2. 原始卵胞は、PI3K/Akt 経路を介した FOXO3 のリン酸化により活性化されているが、PI3K/Akt 経路の免疫組織学的染色では、子宮内膜症モデルマウスでは、原始卵胞核内の FOXO3 陽性割合が、コントロールと比較して有意に低く、pAkt 陽性割合が増加していた。さらに、ヒト卵巣検体でも、子宮内膜症罹患群で FOXO3 陽性の原始卵胞の割合が、非罹患群に比して有意に少なかったことより、子宮内膜症の原始卵胞の活性化には PI3K/Akt 経路を介した FOXO3 のリン酸化が関与していることが示唆された。
3. PI3K/Akt 経路を阻害し、原始卵胞の異常活性化を制御すると報告されている AS101 を子宮内膜症モデルマウスに投与することにより、原始卵胞の割合が有意に増加しており、子宮内膜症病変の存在による原始卵胞の低下は AS101 の投与にて制御される可能性が示唆された。さらに、AS101 投与の有無での、FOXO3 陽性原始卵胞の割合が、有意に増えていたことより、AS101 の卵巣予備能維持の効果が PI3K/Akt 経路を介する FOXO3 によっていることが示唆された。

以上、本論文は、子宮内膜症で卵巣予備能が低下する機序として、原始卵胞の異常活性化による可能性を明らかとし、原始卵胞の異常活性化に PI3K/Akt 経路を介した FOXO3 が関与している可能性を検証した。さらに、PI3K/Akt 経路を

阻害する AS101 の投与によりその卵巣予備能の低下が改善される可能性を検討した。また、AS101 のみならず、PI3K/Akt 経路の阻害薬などが子宮内膜症における卵巣予備能低下への新たな治療戦略となりうる可能性を示した。既存の研究では、子宮内膜症と卵巣機能との関連を検討した報告はあるものの、その機序や制御機構について分子学的に検討した報告はなく、今後の子宮内膜症と卵巣機能低下の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。