

審査の結果の要旨

氏名 國富千智

本研究では、若年女性の不妊原因の最も多い卵巣疾患である子宮内膜症と多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome; PCOS)に着目し、両疾患における卵巣局所環境因子である小胞体ストレスの役割について検証した。

1 つ目の研究では子宮内膜症性卵巣嚢胞のある卵巣の顆粒膜細胞における小胞体ストレスの役割を検証した。まず子宮内膜症性卵巣嚢胞のある患者から採取した顆粒膜細胞では小胞体ストレス応答関連遺伝子の発現が増加していた。さらに患者の卵巣検体を用いて免疫組織化学染色を施行し、子宮内膜症性卵巣嚢胞のある群では小胞体ストレスと酸化ストレス、アポトーシスがコントロール群と比較し増加していた。以上の結果より、子宮内膜症性卵巣嚢胞のある顆粒膜細胞では小胞体ストレスが酸化ストレス、アポトーシスとともに惹起されていることが分かった。また *in vitro* 実験ではコントロール患者の体外受精時に採取する卵胞液から顆粒膜細胞を分離し、酸化ストレス誘導剤である  $\text{H}_2\text{O}_2$  と小胞体ストレス阻害剤を投与し刺激した。その結果、培養顆粒膜細胞では酸化ストレスが小胞体ストレスを活性化し、さらに酸化ストレス誘導アポトーシスを小胞体ストレスが媒介していることが明らかとなった。加えて本事象に関わるアポトーシスの経路を調べ、caspase-8 と caspase-3 を介して媒介していることも明らかとなった。

2 つ目の研究では PCOS 合併の卵巣の顆粒膜細胞において、小胞体ストレスによって aryl hydrocarbon receptor (AHR) の発現とその下流シグナルの活性化が上昇し、内分泌かく乱物質の存在とは無関係に PCOS の病態に寄与しているという仮説を検証した。PCOS 患者および PCOS モデルマウスの卵巣標本の免疫組織染色により、顆粒膜細胞では AHR、ARNT、CYP1B1 の発現上昇を認めた。また培養顆粒膜細胞に小胞体ストレス誘導剤を投与すると、AHR と ARNT の発現を増加させ、CYP1B1 の発現と活性が増加した。さらに PCOS モデルマウスに AHR アンタゴニストの CH223191 を投与すると、発情周期が回復し、閉鎖卵胞の数が減少するとともに、顆粒膜細胞における AHR と CYP1B1 の発現が減少した。

研究 1 では小胞体ストレスが子宮内膜症性卵巣嚢胞のある卵巣の顆粒膜細胞において活性化されていることを証明した。また研究 2 より卵胞微小環境で小胞体ストレスにより活性化された AHR が PCOS の病態に寄与していることが示唆された。両疾患合併卵巣において共に小胞体ストレスが微小環境の増悪に寄与していることが示され、各疾患における卵巣機能障害において小胞体ストレスが新たな治療標的になる可能性が示された。現在子宮内膜症と PCOS はホルモン治療が主であるが、小胞体ストレス阻害剤を用いるこ

とは、ホルモン治療以外の新しい治療戦略になるかもしれない。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。