

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏 名 徐子焮 Xu Zixin

近年のがん診断技術、治療成績の向上に伴い、がん治療後の人生における生活の質（QOL）が重視されるようになり、中でも将来妊娠する能力＝妊孕性は非常に重要な部分を占めている。卵巣予備能とは、「ある時点で卵巣に残っている卵母細胞の数、または卵母細胞の質」と定義される。年齢の増加とともに原始卵胞数が減少し、卵巣予備能が低下していく。

がん治療に使用される化学療法による性腺毒性は、化学療法プロトコルに含まれる抗がん剤の種類、総投与量、用法、ならびに治療時の患者の年齢や卵巣予備能に依存する。シクロホスファミド（cyclophosphamide, Cy）は、最も広く使用されている性腺毒性のリスクが最も高い抗がん剤の一つである。化学療法による卵巣毒性のメカニズムはまだ十分に解明されていない。がん治療のために行う化学療法による性腺機能低下を防ぐ有効な手段はいまだ確立されていない。従って、化学療法による性腺機能低下を防ぐ方法の開発が喫緊の課題と言える。

細胞老化とは、細胞分裂を一定回数繰り返した後、不可逆的に細胞分裂を停止する現象である。老化した細胞から生理活性物質が分泌され引き起こされる現象を細胞老化関連分泌形質（senescence-associated secretory phenotype, SASP）という。SASP は SASP 因子によって誘導される炎症や免疫活性、線維化、アポトーシス等を指し、局所環境を悪化させる要因となる。老化細胞は、自分が分泌した SASP 因子により自身が細胞死に至ることを防げる。従って蓄積していき、局所環境の増悪、組織障害を通じて、様々な病理的状态に関与する。

細胞老化に対する治療戦略としては、Senomorphics と Senolytics の二種類がある。Senolytics は選択的に体内から老化細胞を除去する薬である。Senolytics を用いた最初の臨床試験において、Dasatinib と Quercetin（DQ）の投与によって特発性肺線維症患者の身体機能が改善されることが示唆された。本研究では、Cy で誘発した早発卵巣機能不全（POI）において細胞老化現象が引き起こされるか、および senolytics である DQ が Cy による性腺毒性に対して保

護的な役割を果たすかを検討した。

本研究では、体外受精治療の採卵時に採取したヒト顆粒膜細胞 (human granulosa cells, hGCs) の培養系、および C57BL/6J マウスを用いて、体外と体内においてそれぞれに仮説を検証した。hGCs において、Cy の活性型代謝物である 4-HC 刺激により細胞老化マーカー p16、p21、p53 および γ H2AX の発現量と SA- β -Gal 活性が有意に増加し、これらは DQ 投与により有意に減少した。また、POI モデルマウスの卵巣顆粒膜細胞において細胞老化マーカー p16、p21、p53 および γ H2AX の発現量は有意に増加しており、DQ の全身投与によりこれらは有意に減少した。更に、POI モデルマウスでは、血清 TGF- β 1 濃度と顆粒膜細胞における TGF- β 1 発現量が有意に増加しており、DQ の全身投与によってそれらは有意に減少した。マウスは Cy の投与により、原始卵胞と一次卵胞が減少し、二次卵胞、胞状卵胞および閉鎖卵胞が増加した。原始卵胞と一次卵胞が減少、とそれに伴う二次卵胞と胞状卵胞の増加現象は「Burn-out」と呼ばれ、DQ の投与によりこれらの現象は部分的に回復した。さらに、コントロールマウスと比べると、POI モデルマウスでは Burn-out により過排卵刺激時の排卵数は、短期的には control 群に比べより多くの卵子を排卵する可能性があり、これは DQ の投与により有意に抑制された。長期的にはより少ない卵子を排卵する可能性があり、これは DQ の投与により抑制される傾向があった。POI モデルマウスの妊孕能は加齢に伴いコントロールマウスより早く低下した、すなわちおよそ 41 週齢で有意に産仔数が減少したが、DQ の全身投与によりコントロールと同程度に改善した。

本研究では、Cy 投与による卵巣毒性では、卵巣顆粒膜細胞における細胞老化が促進され、病態形成に寄与することが初めて示された。卵巣内に蓄積した老化細胞は不妊症の一因となると考えられ、Senolytics である DQ は、Cy による卵巣機能障害に対する有望な治療戦略となりうる。若年がん患者の妊孕能を含めた長期的な健康維持に資することが期待される。

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。