

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	内 田 明 花
論文審査担当者 主 査 産婦人科学 吉 村 泰 典 ゲノム医学 小 崎 健次郎 産婦人科学 青 木 大 輔 小児科学 長谷川 奉 延 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：小崎 健次郎 試問日：平成26年 1月17日				
(論文審査の要旨)				
論文題名：Molecular Analysis of a Mutated FSH Receptor Detected in a Patient with Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome (自然発生した卵巣過剰刺激症候群の症例に見出された変異FSH受容体の分子解析)				
自然発症の卵巣過剰刺激症候群 (spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome: sOHSS) の報告は稀であり、そのメカニズムとしてFSHの機能亢進変異、ゴナドトロピン産生下垂体腫瘍による高ゴナドトロピン血症などが報告されている。本研究では、sOHSSおよび臨床的FSH産生下垂体腫瘍を併せ持つにもかかわらず血中FSHレベルがほぼ正常であった自験例において、さらなる病因解明を目的として患者FSHRの分子解析を行い、これまで未報告のアミノ酸置換を伴うヘテロ点変異を発見した。野生型および変異型FSHR配列を含むベクターを導入した293T細胞を用いた機能解析では、当初の仮説であったFSHRの反応亢進はみられず、むしろ一部の細胞内シグナル伝達経路において機能抑制を示すことが明らかとなり、本症例にみられた月経不順との関連や、FSH産生下垂体腫瘍と複合的にsOHSSの原因となっている可能性が示唆された。 審査では、まず研究に用いた実験系の妥当性について問われた。培養細胞種の中でも細胞内シグナル伝達系が保たれた非癌由来の、かつ本来FSHRを発現しない293T細胞を使用することにより人為的に導入したFSHR単独の機能を解析したこと、またcAMP活性の解析において用いたCRE配列ベクターはラット由来であり症例の生体内の状況を正確には反映していないが、FSH容量依存性に反応上昇がみられており、実験系として成立していると回答された。実験に用いたFSHの濃度につき問われ、論文に示していない低濃度においても実験したが有意差はみられなかったと回答された。hCGとの交差活性について解析した実験でのcontrolの設定について指摘があり、既知の交差活性が証明されているpositive controlとの比較がより望ましいが、本患者には妊娠歴がなく、実際の病態との関連は薄いと考えられたためにそれ以上の解析を行わなかったと回答された。次に本症例におけるsOHSSのメカニズムについての最終的な見解につき質問があった。同様のヘテロ点変異を持つ患者の母・妹で症状がみられないことから、本症例においてはFSH産生腫瘍がsOHSSの直接的な原因であると考えられるが、発見されたFSHR機能抑制変異とsOHSSが関連する可能性としては、本症例のOHSS症状が過去の報告症例と比べて軽度であること、卵巣腫大が持続的でなく周期性変化を示すことなどが挙げられると回答された。最後に、本症例で発見された点変異について、正常人に稀に存在する遺伝子多型である可能性について問われ、SNPデータベース上での報告がないことからその可能性は低いと回答された。また、分析結果について患者本人および家族への説明の有無について問われ、未だ発症機構が十分に理解されたとはいえないので、FSHR遺伝子診断の結果については患者や家族に説明していないと回答された。 以上、本研究では検討すべき課題が残されているものの、新たな機能抑制変異の発見およびsOHSS発症メカニズムの解明における可能性を見出したことで臨床的に有意義な研究であると評価された。				