

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	狩野元宏
論文審査担当者	主査	外科学	黒田達夫	
	小児科学	高橋孝雄	産婦人科学	青木大輔
	外科学	北川雄光		
学力確認担当者	岡野栄之		審査委員長	高橋孝雄
			試問日	平成30年11月26日
(論文審査の要旨)				
論文題名：AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy (化学療法中の卵巣予備能を温存する機能を持つ新たな避妊薬：AMH/MIS)				
<p>本研究は、独自に生成したミュラー管抑制因子 (Müllerian Inhibiting Substance, MIS) をマウスに投与し、原始卵胞数、交配実験における妊孕性などを解析することにより、MISが①卵巣の原始卵胞動員を抑制すること、②避妊薬となり得ること、③抗がん薬治療中に原始卵胞を温存する作用があることを示した。</p> <p>審査では、まず本研究で生成されたMISと市販MISの生物学的活性の差について質疑応答がなされた。ミュラー管退縮活性が市販MISでは確認されなかった理由として、市販MISがC末端のみである点に関係していると考えられる、と回答された。加えて、成人女性の卵巣と胎生期の泌尿生殖堤でMISの作用機序が異なる可能性があり、卵巣における両者の生物学的活性の差は今後明らかにすべき課題の一つである、と回答された。さらに、MISは女性においてはミュラー管の分化・発達が終了した頃に卵巣から分泌され始めるが、その血中濃度は胎児期から乳幼児期にかけての男性に比し低いことについても言及された。次いで成人女性におけるフィードバック機序を含めたMIS産生の制御機構について質問され、未解明の部分も多いが、成人女性のMIS血中濃度にはゴナドトロピンや性ステロイドのような周期性変化がないこと、卵巣の予備能を反映し閉経とともに測定限界以下となる、と回答された。MISによる原始卵胞動員抑制効果を用量依存性とした根拠について質問され、交配試験の結果によると1日0.25$\mu\text{g/ml}$以下では一部の原始卵胞が動員されるが、それ以上の投与量では動員が完全に抑制されたため、と回答された。閉経遅延効果、抗加齢効果に関する質疑では、MISによる卵母細胞の保護作用は確認されておらず、閉経を遅らせることはできても、出産時期が遅れること、すなわち、卵母細胞の加齢により先天異常が増加する可能性がある、と説明された。次に、本研究でマウスに用いた抗がん薬の投与量の設定根拠について問われ、ヒトにおいて寛解導入療法などで用いられる用量、すなわち高用量に設定したと回答された。MISを臨床応用する場合の具体的方法、原始卵胞温存法など他の治療法との優劣について質問され、抗がん剤と併用する場合には抗がん剤投与中に短期間皮下投与するのが良いと回答された。また、研究が先行している卵巣凍結保存の問題点として移植後の早期機能廃絶があるが、そこにMISを併用することで機能廃絶を遅らせることが可能であろうと回答された。MISの臨床応用における課題について質問され、対象患者数が少ないこと、高い製薬コストを挙げ、本研究でAAV9ベクターを用いた理由の一つが生産コストが低いことであると回答された。</p> <p>以上、本研究は卵巣におけるMISの作用機序のさらなる解明や、温存された卵巣の機能評価など検討すべき課題を残してはいるものの、MISが卵巣において原始卵胞動員抑制作用を有することを明らかにし、その臨床応用の可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				