

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 林 祥太郎

論 文 題 目

Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice

(新規卵巣子宮内膜症モデルマウスでは鉄関連酸化ストレスを介して不妊症を生じる)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

林 良敬 

名古屋大学教授

委員

菅 波 孝 祥 

名古屋大学教授

委員

木 山 博 資 

名古屋大学教授

指導教授

梶 山 広 明 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、卵巣子宮内膜症のモデルマウス作成方法を新規に確立した。卵巣子宮内膜症は不妊症や卵巣癌の原因となり临床上重要であるが、特異的な動物モデルの報告はなかった。本研究では、子宮内膜組織をペレット状にして卵巣嚢を除去した卵巣に同種移植するという方法を考案した。移植から4週間後の卵巣では嚢胞性病変を形成した。この子宮内膜症病変間質では線維化の上昇、ヘモジデリンの沈着を認め、本モデルがヒト卵巣子宮内膜症と同様の特徴を有していることを確認した。組織学的に、子宮内膜症病変をもつ卵胞での酸化ストレスマーカー(8-OHdG、4-HNE)の上昇を示した。さらに、卵胞刺激ホルモン受容体(FSHR)の発現低下と産仔数低下をみとめた。これらの事から子宮内膜症病変の存在が酸化ストレスを介して卵胞発育を阻害し、妊孕性低下を招いたと示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. コラーゲンゲルに子宮組織を懸濁した液を卵巣嚢内へ注入する方法を検討したが病変を形成しなかった。ペレット状にする方法より移植できる組織量が少なかつたためと考えられる。Sham オペ群では卵巣嚢へのPBS注入を行ったが、卵巣嚢除去のみの場合については今回比較検討を行っていない。由来組織同定のためにGFPマウスを用いる実験については現在進行中である。
2. 直接鉄が卵胞に触れなくても、卵巣に接している子宮内膜症間質が鉄を含むことで、ROSを産生し周囲に影響を与える機序を想定している。卵巣組織側、顆粒膜細胞に触媒鉄が含まれるか検討課題である。また、鉄キレート薬により子宮内膜症病変が減少したという報告もあり、現在同様の実験を継続中である。
3. 酸化ストレス関連、鉄キレート薬など子宮内膜症関連不妊症の新薬評価に役立てることができる。例えば、卵胞数の変化を組織学的に検討する、産仔数の変化などを計測することができる。ヒトでは若年女性の子宮内膜症病変を卵巣ごと除去して組織学的に評価することは不可能であるため、本モデルが貢献できると考えられる。

本研究は、卵巣子宮内膜症と不妊症の病態を解明するうえで、重要な動物モデルを確立した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	林 祥太郎		
試験担当者	主査	林 良敬		副査 <sub>1</sub>	菅 坂 孝 祥	
	副査 <sub>2</sub>	木 山 博 資		指導教授	梶 山 広 明	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 卵巣子宮内膜症病変を作成する別の方法について</li><li>2. 鉄と卵巣機能低下について</li><li>3. 新規治療薬の試験においてどのように役に立つかについて</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						