

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 魏 威

論 文 題 目

Tamoxifen Activates Dormant Primordial Follicles in Mouse Ovaries

(タモキシフェンはマウス卵巣の休眠原始卵胞を活性化する)

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

有馬 寛

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

今回、エストロゲン受容体拮抗薬であるタモキシフェンをマウスの腹腔内に投与し、マウス卵巣内のエストロゲンの生理的濃度と原始卵胞の活性化との関係を明らかにした。その結果、タモキシフェンは原始卵胞の活性化を促進することが明らかになった。タモキシフェン投与により、卵巣内の原始卵胞を取り囲む細胞外マトリックスの分解が促進された。さらに、タモキシフェンは、卵巣において、複数のタンパク質や細胞外マトリックスを消化するカテプシンの阻害剤であるステフィン A (STFA) の発現を減少させた。これらの結果を総合すると、タモキシフェンは、原始卵胞を取り囲む細胞外マトリックスの分解を通じて、原始卵胞の活性化を促進することができることがわかる。これらの結果からは、エストロゲンが生体内で原始卵胞の活性化を抑制することを示し、タモキシフェンが不妊症に対する治療薬として有用である可能性を示している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では、エストラジオール (E_2) が *in vivo* でも原始卵胞の活性化を抑制することを確認した。しかし、卵巣全体の E_2 濃度と原始卵胞の活性化を抑制するとの間には相関が見られなかった。 E_2 は主に胞状卵胞から分泌される。しかし、卵巣で E_2 を分泌する組織は胞状卵胞だけではなく、一次卵胞の顆粒膜細胞においても、アロマターゼの発現と活性が観察されていることより E_2 が分泌されていると考えられる。これらの結果から、卵巣内の E_2 濃度は卵巣内で不均一である可能性があり、原始卵胞の活性化を抑制することは卵巣内の E_2 局所濃度に依存することが示唆されている。
2. STFA は、カテプシンを含むパイン様システインプロテアーゼの非糖鎖修飾細胞内阻害剤である。これまで、カテプシンファミリーのいくつかのメンバーがマウスの卵巣で発現していることや、卵生脊椎動物では、カテプシンは卵胞の発生と卵母細胞の成熟においてリソゾーム酵素として機能していることが報告されている。しかし、哺乳類では、卵胞形成におけるカテプシンおよび STFA の役割は明らかにされていない。今回のマイクロアレイ解析の結果では、生後 0 日の卵巣と比べ、生後 4 日の卵巣で、*Stfa1*, *Stfa2*, *Stfa2l1*, *Stfa3* の 4 つの STFA ホモログの mRNA 発現が増加し、STFA によって阻害されるカテプシンの発現も高いことから、*Stfa* に着目した。
3. 4 週齢のマウス卵巣の培養実験では、 E_2 と E-64d が原始卵胞の成長を抑制することが示された。原始卵胞の成長を抑制するメカニズムにおける STFA と E_2 の関係を明らかにするために、 E_2 または ICI を含む培地で 24 時間培養した生後 4 日の卵巣の *Stfa* mRNA の発現を qPCR で解析した。その結果、 E_2 は生後 4 日の卵巣の *Stfa* mRNA の発現を促進し、ICI は *Stfa* mRNA の発現を抑制することが確認された。これらの結果から、STFA が E_2 の下流因子であると考えられる。

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	魏 威
試験担当者	主査 林 良敬		副査 ₁ 菅波孝祥	
	副査 ₂ 有馬 寛		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"> 1. そもそもエストラジオールは卵巣から分泌されるものだが、エストラジオールが卵巣内原始卵胞の成熟を抑制するというのはエストラジオール濃度に組織内変動はあるのか？ 2. マイクロアレイ解析を用いた、生後0日と生後4日の卵巣における遺伝子発現変化の評価でmRNAの発現量に変化した因子を複数認めたが、何故ステフィンA (STFA) ファミリーに着目したのか？ 3. 卵巣組織培養における薬剤添加実験で、E-64d自体が卵胞面積を減少させる可能性があるので、どうしてステフィンAがエストラジオールの下流因子であると言えるのか？ <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>				