

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 仲西 菜月

論 文 題 目

Upregulated Ribosomal Pathway Impairs Follicle Development in a Polycystic Ovary Syndrome Mouse Model: Differential Gene Expression Analysis of Oocytes

(卵子における網羅的遺伝子解析：多嚢胞性卵巣症候群モデルマウスにおけるリボソーム経路のアップレギュレーションは卵胞の発育を阻害する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 今釜 史郎
名古屋大学教授

委員 江畑 智希
名古屋大学教授

委員 榎本 篤
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、ジヒドロテストステロン (DHT) を妊娠マウスに投与し、産まれたメスマウスを多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) モデルマウスとしてマウス卵子における遺伝子解析を行った。PCOS モデルマウスとして、多嚢胞卵巣、性周期異常、非肥満の性質を示すモデルを作製した。卵子の RNA シーケンスによる遺伝子解析により、リボソーム関連遺伝子の上昇が認められた。さらに卵巣組織を用いた免疫染色の結果より、リボソーム関連タンパクである Rps21、Rpl36 タンパクが卵胞発育の早い段階で上昇していることが示唆された。リボソーム関連遺伝子の発現上昇が PCOS の卵胞発育を阻害し、ホルモンの異常を引き起こし、卵胞の正常な発育と排卵が行われないことで不妊症をもたらすのではないかと考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. PCOS は多因子疾患と考えられており、人種間でも表現型に特徴があることが知られている。DHT の出生前投与で作製した PCOS マウスモデルは多嚢胞卵巣、性周期異常に加えて、特にアジア人に特徴的な非肥満の性質を示すモデルである。欧米型の PCOS では肥満症例が多く、今回のモデルはアジア系人種における PCOS の病態を反映したモデルと考える。
2. PCOS は卵巣での高アンドロゲン血症、多嚢胞性卵巣、排卵障害を 3 兆候とする。卵巣でのアンドロゲン過剰が視床下部-下垂体-卵巣軸でコントロールされているホルモン状態を乱すことで卵胞発育が正常に行われず、結果排卵障害が起こる。また高アンドロゲン状態が膵臓での高インスリン血症、筋、肝臓での脂質代謝障害を引き起こすことも知られており、これら複数臓器での解析が行われているが主たる原因遺伝子は見つかっていない。卵巣でのアンドロゲン過剰を発端として視床下部や他臓器への影響を及ぼすと考えられ、卵巣での解析が必要であるが、ヒトでは倫理的問題もあり多数の検体を用いた解析は難しい。今回、モデルマウスを用いることで卵巣内での卵子の遺伝子解析を行い PCOS の病態解明に寄与した。
3. リボソームをターゲットとした治療として抗悪性腫瘍治療薬の基礎研究が行われている。今後は Rps21、Rpl36 遺伝子の変動により PCOS の卵子や卵巣内での他の因子の変動を解析し、これらをターゲットとして卵胞発育やそれに伴う排卵障害の改善の評価を進めていく必要があると考える。卵子の発育に影響する因子と考えられるため、卵子の培養液への応用が考えられる。また今回はマウスモデルでの検討となるため、今後はヒト検体での研究を検討する必要がある。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	仲西菜月
試験担当者	主査 今釜 史郎		副査 ₁ 江畑 智希	
	副査 ₂ 榎本 篤		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. PCOSモデルマウスはどの程度ヒトの病態が反映されているのか2. PCOSは人種により表現型も違うが何が病態の中心と考えられるか3. リボソーム関連遺伝子の臨床応用について <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>				