

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 近藤美佳

論 文 題 目

Increase of kisspeptin-positive cells in the hypothalamus  
of a rat model of polycystic ovary syndrome

(多嚢胞性卵巣症候群ラットモデルにおける視床下部  
キスペプチン陽性細胞の増加)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊 岡 伸 哉



名古屋大学教授

委員

後 藤 百 石



名古屋大学教授

委員

植 村 和 正



名古屋大学教授

指導教授

志 川 史 隆



## 論文審査の結果の要旨

今回我々は、プロゲステロンの受容体が視床下部弓状核 (arcuate nucleus; ARC) のキスペプチンニューロンに存在することを踏まえて、中枢内分泌制御機構、特にステロイドホルモンの negative feedback が多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome; PCOS) の病態にどのように関わるかを、PCOS モデル動物としてプロゲステロン受容体拮抗薬 (RU486) 投与ラットを用いて解析した。RU486 投与群では性周期が停止し、卵巣の組織像に形態的变化を認めた。血中エストラジオール値が有意に上昇し、血中テストステロン、LH 値は上昇する傾向にあった。パルス状 LH 分泌の解析では振幅が有意に増加し、ARC におけるキスペプチン発現は増加した。以上の結果より、RU486 投与によってプロゲステロンのネガティブフィードバックが阻害され、ARC のキスペプチン発現が増加し、その結果 LH のパルス状分泌が変化したために、PCOS 類似の症状を呈したと推測された。このことより、PCOS の病態にキスペプチンが関与している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. キスペプチンの受容体である GPR54 ノックアウトマウスでは、雌雄ともに性腺が萎縮し、性成熟が起らない。また Kiss1 ノックアウト雌ラットでは、LH のパルス状分泌、LH サージともに認めず、卵胞形成、性成熟が起らず卵巣が萎縮した。現在ではキスペプチンは GnRH の上位の調節機構として、性成熟や生殖機能の維持に欠かせないと考えられている。
2. PCOS の卵巣で認める多数の小嚢胞は、発育の停止した二次卵胞と考えられ、これらの卵胞では莢膜細胞の肥厚と顆粒膜細胞の菲薄化を認める。RU486 投与ラットにおいても顆粒膜層の菲薄化した形態異常を呈する卵胞、閉鎖卵胞の増加を認めた。卵巣の多嚢胞化の直接の原因は PCOS、モデル動物ともに卵巣局所の高アンドロゲン状態が主であると考えられている。
3. プロゲステロンは卵巣の黄体細胞より分泌され、子宮内膜に作用するとともに中枢へのフィードバックによりゴナドトロピン分泌を抑制する。卵巣への直接作用は報告されておらず、RU486 投与による卵巣の形態的变化は卵巣への直接作用ではなく、ゴナドトロピン分泌が変化した結果によるものと考えられる。
4. PCOS モデル動物として代表的なものにアンドロゲン投与モデルがある。高アンドロゲン血症を呈する疾患では卵巣の多嚢胞化を認めるように、アンドロゲン投与モデルは生殖系、代謝系の PCOS の特徴をよく再現している。ただし、病態解明、特に中枢内分泌機構の解析を行うには RU486 投与モデルの方が適している。

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	近藤美佳
試験担当者	主査	豊岡伸哉	後藤百石	植村和正
	指導教授	吉川史隆		

## (試験の結果の要旨)

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。

1. キスペプチンのノックアウトマウスのphenotypeについて
2. PCOSモデルラットにおける卵巣の組織像について
3. RU486の卵巣に対する作用について
4. 他のPCOSモデル動物におけるPCOS類似の病態を引き起こすメカニズムについて

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。