

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 大須賀 智子

論 文 題 目

Kisspeptin in the Hypothalamus of 2 Rat Models of Polycystic Ovary Syndrome


(2種類之多嚢胞性卵巣症候群モデルラットにおける表現型の相違と視床下部キスペプチンとの関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委員

後藤 百石 


名古屋大学教授

委員

山中 尊弘 

名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆 

論文審査の結果の要旨

今回、胎生期または出生後に DHT (dihydrotestosterone) を投与することにより PCOS モデルラットを作成、解析を行った。出生後投与モデルでは、体重の増加や発育卵胞数の減少、黄体数の減少を示したが、ヒト PCOS にみられる高 LH 血症は再現できなかった。他方、出生前投与モデルでは、異常形態卵胞数の増加、黄体の減少、性周期の異常から排卵障害が示唆され、さらに血清 LH 値の上昇も示し、よりヒト PCOS に近い表現型が得られた。この説明として、視床下部弓状核 (ARC) におけるキスペプチン陽性細胞と、ニューロキニン B (NKB) 陽性細胞数の増加を確認した。これら視床下部における変化が、PCOS 様表現型に寄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. 思春期の PCOS 患者で、血清キスペプチン濃度を評価した報告があり、血清 LH 濃度との相関関係が示されている。一方で、成人の PCOS 患者では、正常コントロール女性に比して血清キスペプチン濃度が低いという報告もある。これは慢性的に血清テストステロン値やエストロゲン値が高いことによる negative feedback 制御の結果である可能性が考えられる。今回の研究でも出生後投与モデルでは、ARC のキスペプチン陽性細胞数は減少傾向にあった。
2. 視床下部 GnRH ニューロンの制御には、GABA やレプチン、NPY、ghrelin 等も関与するとされ、これらの神経ペプチドと PCOS の関連を検討した報告がある。今回はキスペプチンに着目した検討を行ったが、PCOS の病態は複雑であり、これら種々の神経ペプチドの関わりが想定される。
3. 本研究において、出生前投与モデルで認められた ARC におけるキスペプチンと NKB 陽性細胞数の変化は、ネガティブフィードバック障害の存在を示唆する。この原因としては、性ステロイドレセプター陽性細胞数に変化が認められなかったことから、キスペプチンや NKB の発現自体が変容している可能性や卵巣からのプロジェステロン分泌低下による影響が考えられる。

本研究は、多様な症状を示す PCOS の病態を解明する上で、有用な知見を提供した。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	大須賀 智子
試験担当者	主査	後藤 百々	山中 龍	若林 俊彦
	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. ヒトPCOSにおけるキスペプチンの関わりについて
2. キスペプチン以外の神経ペプチドとPCOSの関連について
3. 本研究のPCOSモデルにおけるネガティブフィードバック障害について

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。