

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 覃 穎

論 文 題 目


Protective effects of mangafodipir against chemotherapy-induced ovarian damage in mice

(マウスにおける化学療法誘発卵巣損傷に対するマンガフォジピンの防御効果)

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

濱嶋信之 

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

既報では、卵巣への損傷は抗癌剤による酸化ストレスに関連していることが示されている。本研究の目的は、抗癌剤による原始卵胞の活性化に対する抗酸化剤としてのマンガフォジピンの効果を同定することである。本研究の結果マンガフォジピンは、*in vitro* で H_2O_2 および抗癌剤によって誘導される顆粒膜細胞におけるアポトーシスを減弱させることが示された。また、マンガフォジピンは、*in vivo* での顆粒膜細胞におけるシスプラチンおよびパクリタキセル誘導アポトーシス、4-ヒドロキシノネナールの発現を減少させ、原始卵胞の喪失を抑制した。したがって、マンガフォジピンは、顆粒膜細胞および原始卵胞活性化におけるシスプラチンおよびパクリタキセル誘導アポトーシスを、その抗酸化活性を介して部分的に低下させることができることが示された。その効能は限定的ではあるが、抗癌剤治療中の患者において、妊孕性温存のための新しい選択肢となる可能性があるといえる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 既報では、卵巣の損傷が抗癌剤による酸化ストレスに関連していることが示されている。マンガンキレートとスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) の模倣物であるマンガフォジピンは、活性酸素 (ROS) カスケードの複数の段階でその効果が確認されている。1999 年には、SOD 活性を有することが電子スピン共鳴 (ESR) 分光法によって確認され、また 2003 年には Bedda らがマンガフォジピンのグルタチオン (GSH) レダクターゼならびにカタラーゼ活性を示している。現在まで、マンガフォジピンは酸化傷害による特定の疾患の治療等に用いられている。今回の研究では、酸化ストレスによって誘発された卵巣の損傷に対するマンガフォジピンの効果を検討した。
2. マンガフォジピンは日本では使用されていないが、欧米のいくつかの国では臨床研究で使用されている。今回の実験で用いたマンガフォジピン (10mg / kg 体重) の投与量は、既報での投与量に基づいている。今回の動物実験から臨床応用への展開には、今後さらに研究と議論が必要である。
3. 既報より、過剰な ROS の生成は、シスプラチンおよびパクリタキセルを含むいくつかの化学療法薬の薬理学的効果に寄与するとされる。本研究では、シスプラチンおよびパクリタキセルで処置したマウス卵巣、特に高用量のシスプラチン群では、ROS 産生が有意に増加したことが示された。したがって、本研究では、シスプラチンとパクリタキセル投与による酸化ストレスが、原始卵胞の減少をもたらす推測し、シスプラチンとパクリタキセルをマウスに投与することにより卵巣の損傷モデルを作成した。

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対応しい価値を有するのと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	覃 穎
試験担当者	主査	豊岡伸成	副査 ₁	後藤百
	副査 ₂	濱嶋信之	指導教授	吉川史隆
(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. マンガフォジピンを選択した理由、マンガフォジピンの抗酸化メカニズムについて 2. 日本の臨床現場におけるマンガフォジピンの使用について 臨床現場で使用されるマンガフォジピンの用量について 3. 卵巣損傷モデルを作成するにあたり、シスプラチンとパクリタキセルを選択した理由 <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>				