

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：美馬 康幸

専攻分野：産婦人科学

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

Effects of Follicular Testosterone on Cumulus and Granulosa Cells during Ovarian Stimulation with Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer.

(乳癌患者に対するアロマターゼ阻害剤併用卵巣刺激法において、卵胞液中のテストステロン動態が卵丘細胞および顆粒膜細胞に与える影響)

共著者：Yodo sugishita, Lingbo Meng, Sandy Nishimura, Yuki Suzuki-Takahashi, Moka Hashiba, Rio Ideta, Natsumi Matsuyama, Sayako Furuyama, Mariko Nakajima, Hideyuki Iwahata, SeidoTakae, Yuki Horage-Okutsu, NaoSuzuki

緒言

ホルモン受容体陽性乳癌患者では、妊孕性温存療法のために採卵に向けた調節卵巣刺激 (Controlled Ovarian Stimulation: COS) に伴う血中高エストラジオール状態が乳癌増殖の刺激となりうるリスクとして懸念されており、エストラジオール値上昇を抑制するため、アロマターゼ阻害薬 (以下 AI) を併用した COS の報告が増えている。一方、AI 併用 COS の問題点としてはアンドロゲン/エストロゲン比の上昇により顆粒膜細胞におけるアポトーシスを誘発し、卵質低下を招く可能性が報告されている。この点を含めて AI 併用 COS は有用性が未だ確立していない。我々は乳癌患者における妊孕性温存療法として AI 併用 COS 下の採卵時に回収した卵胞液中ホルモン動態および卵胞液中の卵丘細胞、顆粒膜細胞の遺伝子発現を解析し検討した。

方法・対象

AI 併用 COS を実施した乳癌患者 (AI 群) と AI 併用をしない COS を実施した一般不妊患者 (コントロール群) から、

採卵時に卵胞液を回収し、エストラジオール(E2)、プロゲステロン(P4)、テストステロン(Tes)、Anti-Mullerianhormone(AMH)値を測定すると共に卵胞液中の卵丘細胞、顆粒膜細胞の遺伝子発現量(BMP3、PTGS2、HAS2)を解析し比較検討を行った。

患者の月経周期、AMH 値、年齢、原疾患の治療スケジュールから卵巣刺激方法を選定した。卵巣刺激方法は従来法(Agonist 法、Antagonist 法)、ランダムスタート法のいずれかとし、自然周期や Duo-stimulation 法を選択した症例は除外した。同一症例が複数回の COS を実施した場合はそれぞれ症例に加えた。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認番号: 第 5032 号)の承認を得ている。統計は AI 群とコントロール群から得られたデータを比較している。患者情報に対し Z 検定、エストラジオール(E2)、プロゲステロン(P4)、テストステロン(Tes)、Anti-Mullerianhormone(AMH)における ELISA の結果は unpaired t-test、最後に卵胞液中の卵丘細胞、顆粒膜細胞の遺伝子(BMP3、PTGS2、HAS2)発現量は qPCR の結果を用い Mann Whitney test にて解析を行った。P<0.05 を有意差ありとした。

## 結果

AI 群で有意に卵胞液中の E2 値が有意に抑制され、AMH 値と Tes 値は上昇するが、P4 値は有意差が認められなかった。また両群間で採卵数や成熟卵子(MII)数において有意差は認めなかった。卵丘細胞、顆粒膜細胞における遺伝子発現の検討では両群間に有意差は認められなかった。

## 考察

AI の使用によって血中 E2 値が低下することは既に知られているが、卵子採取量に悪影響を及ぼすかどうかは、文献上では依然として論争の的になっている。本研究では乳癌患者における妊孕性温存療法において AI 併用が卵子へ影響するかどうかについて、卵胞液中ホルモン値ならびに卵丘細胞、顆粒膜細胞の遺伝子発現を検討した。AI は Tes から E2 へ合成過程の律速酵素であるアロマターゼを阻害するため、Tes は高値を示したが、一方で、合成過程にアロマターゼが関与しない P4 は有意差を示さなかった。

採卵数、MII数において差はなく、AI併用による採卵への影響は認められなかった。

今回我々は卵の質の予測因子として **BMP3**、**PTGS2**、**HAS2** の 3 つの遺伝子発現を解析した。**BMP3** は顆粒膜細胞由来の成長因子として同定され、性腺機能の潜在的な局所調節因子であることが示唆され、卵胞や黄体の形成過程で動的に変化し、質の高い卵胞に発現することが報告されている。本研究の **BMP3** の結果はテストステロンの影響にて発現低下することなく、有意な差を示していない。卵丘細胞における **GDF9** の下流標的分子の **PTGS2** や **GREM1** は卵の状態を反映していると考えられ、**PTGS2** は卵質の高い胚の方が卵質の低い胚に比べ 6 倍高いとの報告がある。本研究の **PTGS2** 結果は発現において低下していない。**HAS2** はヒアルロン酸シンターゼ 2 としてマトリックス形成に関連する遺伝子である。本研究の **HAS2** 結果は発現において低下していない。以上の結果は AI 併用が卵へ悪影響を与えなかったことを示唆している。我々は卵胞内の **Tes** 値が上昇することで卵子の変性が誘導されるのではないかと仮説を立てたが、今回の検討では **Tes** 値上昇は起こるものの、卵丘細胞、顆粒膜細胞における遺伝子発現変化は認めず、卵子への影響はないことが示唆された。

## 結論

乳癌患者において AI 併用による **COS** を行った場合 **E2** 値の低下、卵胞液中 **Tes** 値の上昇が起こるが、卵丘細胞、顆粒膜細胞の **BMP3**、**PTGS2**、**HAS2** の遺伝子発現および卵子採取数に影響を与えないことが確認された。妊孕性温存療法として AI 併用は有用な治療法であることが示唆された。