

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：原田 賢

専攻分野：産婦人科学

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

子宮内膜を対象臓器とした新規卵巢組織異所性移植法の探索

共著者：

高江 正道、鈴木 直

緒言

妊孕性温存療法とは、悪性腫瘍患者への抗癌剤の使用や自己免疫性疾患患者に対する卵巢毒性のある治療施行前に、将来的に妊娠する可能性を残すための医療である。そして妊孕性温存療法の一つに、卵巢組織凍結・移植がある。卵巢組織移植によるヒトでの初めての出産例は Donnez らによって 2004 年に報告されているが、それから 15 年以上が経過し、既に卵巢組織移植によって 200 以上の出産例があるとされており、その大多数が残存卵巢ないしは卵巢近傍に対する同所性移植である。しかし、移植先の部位として同所性移植には侵襲的な手術療法が必要であることなどのデメリットもある。そのため、今回我々はマウスにおいて卵巢組織移植の新規移植対象臓器として、異所性移植となる子宮内膜への卵巢組織移植の可否を検討した。

方法・対象

実験動物にはレシピエントとして 8 週齢の ICR 系雌マウス (n=43)

を使用し、ドナーとして7-10日齢のICR系雌マウス（n=43）を使用した。Gonadotropin Releasing Hormone agonist（以下、GnRHa）を投与して下垂体抑制したレシピエントマウスに対してエストロゲン及びプロゲステロンを投与し、1週間後に子宮内にドナー卵巣を移植した後、移植の2週間後に組織学的手法を用いて生着の確認を行った。コントロール群に関してはGnRHa投与のタイミングで生理食塩水を投与した。なお、本実験は聖マリアンナ医科大学附属実験動物飼育管理研究施設の承認を得て行われた（動物実験計画書承認番号：2102009）。

結果

ホルモン投与された子宮の肉眼像について、コントロール群に対し、エストロゲン投与群では子宮内膜の顕著な肥厚ならびに子宮筋層の肥大を認めた。また、エストロゲン+プロゲステロン投与群では、エストロゲン投与群と同様に子宮筋層の肥大は認めたものの、子宮内膜の肥厚は著しいものではなかった。

子宮内膜に対する卵巣組織移植成績については、コントロール群では12匹中2匹（16.6%）に、エストロゲン投与群では9匹中3匹（33.0%）に、エストロゲン+プロゲステロン投与群では11匹中1匹（9.1%）に生着を認めた。GnRHa投与のみを行った11匹に関しては生着を認めなかった。また、生着した卵巣組織内に少数ではあるものの、原始卵胞や一次卵胞以外の二次卵胞や胞状卵胞も認められた。

考察

移植先として子宮を含めた卵巣組織移植に関する残存する記録で最も古いものはMorrisらによって1895年に報告されたものである。この報告では原発性無月経と卵管疾患の患者に対して卵巣組織移植が行われ、その後に月経再開や妊娠が認められた。しかし、これらの移植は全て他者間によって行われたものであり、現在では実施は困難と考えられる。本研究ではMorrisらの報告と同様に子宮に移植しているものの、子宮内膜に移植しており、さらにホルモン投与によって内膜組織の増殖を促しているという点で異なるコンセプトとなる。

卵巣組織移植の対象臓器として子宮内膜を選択することのメリットとして次の点が考えられる。これまで腹腔鏡手術が必要であった卵巣組織移植を、高度生殖補助医療で行う胚移植のような非侵襲的な処置へとシフトすることができる。そのことにより、これまで困難であった一回当たりの卵巣組織移植量の微妙な調整ができ、テーラーメイドの卵巣組織移植が可能となる。

また、卵巣組織移植の成績を向上させるために、これまでは新規薬剤や血管新生因子などの投与、幹細胞の利用などが試みられてきたが、その安全性の検証は充分とは言い難い。子宮内膜を移植部位とした場合には、エストロゲンやプロゲステロンなどの日常診療において使用実績が十分にある薬剤の投与によって血管新生因子を含めた各成長因子の産生制御が容易になるため、安全性に関する憂慮は少ないといえる。今回、異所性移植の新規移植先として子宮内膜を検討したが、子宮内膜組織の増殖はエストロゲンによって促進されるほか、子宮内膜組織の VEGF 産生はエストロゲンおよびプロゲステロンによって促進される。この事は血管新生に効果的に関与し、より効果的な卵巣組織移植を実現できる可能性を示唆している。また、レシピエント側のホルモン条件としてエストロゲン投与下での生着率が高い可能性が示された。そして、生着した卵巣内に卵胞が発育していることから、卵巣組織の機能を維持したままの生着であると考えられる。

今後の課題としてはヒトでの生着・生産という観点から、着床障害および不育症・習慣流産の有無、胎盤位置異常・癒着胎盤の有無、早産の有無などの周産期予後の検証が必須であると考えられる。

結論

妊孕性温存における卵巣移植の移植対象部位として、子宮内膜への移植が成立することが示唆された。さらに、子宮内膜への移植の際には子宮内環境を外的にコントロールすることで生着率を向上させることができる可能性が示された。