

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：金森 玲

専攻分野：産婦人科学

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

**Significance and Influence of Suturing for Ovarian Tissue Transplantation**

(卵巢組織移植における縫合の意義と影響)

共著者：

Seido Takae, Kaoru Ito, Azusa Mukae, Miyuki Shimura,  
Nao Suzuki

緒言

卵巢組織凍結は、がんの治療前に妊孕性を温存する時間的余裕がない患者や、まだ初潮を迎えていない小児の妊孕性を温存する唯一の方法である。現在、卵巢組織凍結はほぼ確立した医療とされているが、卵巢組織移植はまだ研究段階にある。卵巢組織移植における手技については確立した方法がなく、現在さまざまな方法で行われているという実情がある。手術手技の違いによって術後の卵巢機能に違いが生じる可能性があることから、本研究では、移植片の残存卵巢への固定時の縫合糸と縫合回数が及ぼす影響に着目し、術後の卵巢機能温存のためのより良い手術手技を探索することを目的として、ラットを用いた動物実験でその影響を検証した。

方法・対象

Wistar 系 2 週齢のラットの卵巣を 8 週齢のラットの卵巣に同所性移植を行った。移植方法は、卵巣嚢内に挿入する方法 (A 群)、6-0 Vicryl で 1 針縫合する方法 (B 群)、10-0 Vicryl で 1 針縫合する方法 (C 群)、10-0 Vicryl で 3 針縫合する方法 (D 群) とした。移植から 2 週間後に卵巣を摘出し、移植卵巣の HE 染色と免疫組織化学染色による組織学的検証ならびに real time PCR による遺伝子発現を解析した。統計は、カテゴリ変数はカイ 2 乗検定と Fisher 正確検定、連続変数は Student の  $t$  検定と Welch の  $t$  検定を用いた。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学動物実験委員会 (承認 2210011 号) の承認を得て、動物実験の倫理規定を順守して行われた。

## 結果

移植 14 日後のドナー卵巣の生着率は、A 群、B 群、C 群、D 群でそれぞれ 62.5%、100%、91.7%、100%であり、A 群は他の群に比べて有意に低かった ( $P<0.05$ )。遺伝子発現に関しては、TNF  $\alpha$  は D 群で有意に高く、GDF9 および卵巣刺激ホルモン受容体 (FSHR) は A 群および B 群よりも D 群で有意に低かった ( $P<0.05$ )。なお、IL-6、CD31、VEGF および VEGF レセプターの発現には有意差は認められなかった。HE 染色での組織学的評価では、D 群において、縫合部周囲にリンパ球浸潤と肉芽組織が認められ、原始卵胞の密度は他の群より低かった。また、原始卵胞数は、A 群で  $1044.2 \pm 49.4$  個、B 群で  $722.3 \pm 82.0$  個、C 群で  $481.3 \pm 122.6$  個、D 群で  $330.8 \pm 41.6$  個 (全て mean  $\pm$  SE) であり、A 群よりも B 群、C 群および D 群で有意に低値であった ( $P<0.05$ )。胞状卵胞数は、A 群で有意に高値であった ( $P<0.05$ )。免疫組織化学染色では、FSHR は A 群で強陽性であったが、他の群では弱陽性であった。

## 考察

卵巣組織移植における卵胞数の減少は、移植後の期間に最も起きると

考えられていることから、卵胞数の減少を最小限に抑えることは、移植片の卵巢機能を維持するために極めて重要である。そのため、移植方法を最適化する工夫が、最終的な術後の卵巢機能に最も大きな影響を与えることになる。

本研究において、縫合群では無縫合群に比べて生着率が高かった。移植片を宿主組織に縫合することで移植片と宿主の接着が強固になり、移植片が生着したと考えられる。一方で、縫合群では無縫合群よりも原始卵胞数が低下した ( $A > B > C > D$ ) ことから、縫合手技による機械的損傷や虚血が原始卵胞数を低下させることが示唆された。また、炎症性マーカーである  $TNF\alpha$  が無縫合群および1回縫合群に比べて3回縫合群で有意に高値であったことから、多縫合により  $TNF\alpha$  が産生され、移植片に炎症が引き起こされたことが示唆された。3回縫合群では、胞状卵胞数の減少およびFSHRの染色強度の減弱を認めたことから、多縫合による炎症により胞状卵胞数が減少し、顆粒膜細胞の機能の低下が引き起こされたと考える。

以上より、本研究では、縫合により生着率が上昇することが示された。しかし、縫合回数の増加は  $TNF\alpha$  の増加、原始卵胞数および胞状卵胞数の減少と関連していたことから、過剰な炎症反応は、新生血管の形成を阻害し、組織接着力を低下させ、術後の卵巢機能を低下させた可能性があると考えられる。

## 結論

無縫合の同所性移植に比べ、宿主である残存卵巢への直接縫合は移植片の生着率を向上させたが、縫合回数を増やすことで炎症性マーカーが上昇し、原始卵胞数が減少した。卵巢組織移植は、移植片の生着のためには最適な縫合径の縫合糸で行うことが重要であるが、移植片の卵巢機能を維持するためには最小限の縫合回数で行うことが重要である。