

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

川原 泰

主論文の題目

題 目 Aromatase Inhibitor Use During Ovarian Stimulation Suppresses Growth of Uterine Endometrial Cancer in Xenograft Mouse Model (異種移植モデルを用いた卵巣刺激時のアロマターゼインヒビター併用と子宮内膜癌の増殖に関する検討)

および

掲載誌・審査委員

掲載誌 Human Reproduction 2017; dex368

主査 高田 礼子

副査 太田 智彦

副査 中島 貴子

[論文の要旨・価値]

子宮内膜癌の治療は初期でも子宮全摘出術が原則とされるが、挙児を強く希望する若年早期癌（臨床進行期分類 IA 期：内膜に限局）患者に対しては妊孕性温存療法が考慮される。本邦を含む代理懐胎が認められていない国における妊孕性温存療法では、子宮内膜の全面搔爬と高用量黄体ホルモン療法後、早期に卵巣刺激を含む生殖補助医療の施行が検討されるが、卵巣刺激によって生じる非生理的な高エストロゲン状態はエストロゲン感受性を有する残存子宮内膜癌細胞の増殖を促進し、再発や再燃リスクを高める可能性が懸念される。そこで、子宮内膜癌に対するより安全な妊孕性温存療法の確立を目的として、卵巣刺激にエストロゲン合成を阻害するアロマターゼ阻害剤（AI）を併用した場合の子宮内膜癌細胞増殖への影響について、子宮内膜癌異種移植モデルを用いて検証した。

エストロゲンレセプター（ER）とプロゲステロンレセプター陽性の子宮内膜癌細胞株（Ishikawa 3-H-12）細胞をヌードマウスに皮下移植 2 週後、卵巣刺激群では、毎週、血清性性腺刺激ホルモン（PMSG）の腹腔内投与による卵胞発育誘導 2 日後に注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）の腹腔内投与を行う過剰排卵の誘発を 6 週間継続した。一方、AI 内服群では、連日 AI を経口投与し、移植 2 週後より同様に 6 週間の卵巣刺激を行った。なお、非卵巣刺激群（対照群）では、生理食塩水の経口および腹腔内投与を行った。各群について、毎週、皮下腫瘍径を測定し、卵巣刺激開始から 6 週目の PMSG 投与 2 日後に解剖し、摘出した腫瘍の HE 染色や Ki-67 染色等による検討と、血中 17β -エストラジオール (E_2) 濃度の測定を行った。本研究は本学の動物実験委員会の承認（第 1510011 号）を得て実施した。

その結果、AI 内服群では卵巣刺激群と比較して血中 E_2 濃度が有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。また、卵巣刺激群では非卵巣刺激群と比較して腫瘍サイズが有意に増大し、AI 内服群では腫瘍サイズの増大は卵巣刺激群と比較して有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。すなわち、子宮内膜癌異種移植モデルにより、卵巣刺激による血中エストロゲン濃度の上昇が子宮内膜癌細胞の増殖を促進する可能性を示すとともに、AI の併用が血中エストロゲン濃度の上昇を抑え子宮内膜癌細胞の増殖を抑制し得ることが示された。なお、AI の併用による生殖補助医療への影響について、AI の高用量群において採卵数の低下が認められたが、採卵後の受精および胚形成に有意な影響は認められなかった。

本研究は、妊孕性温存療法における子宮内膜癌の再燃リスクを低減できる可能性を示唆し、今後、妊孕性温存を希望する早期癌患者への臨床応用が期待される価値の高い論文であると判断された。

[審査概要]

審査は平成 30 年 2 月 28 日に主査、副査 2 名、指導教授および 1 名の陪席のもと行われた。PC による約 20 分間のプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査のなかで、研究方法、結果に関する質問の他、IA 期子宮体癌患者に対する高用量黄体ホルモン療法と妊孕性温存療法の治療成績、AI 併用による子宮内膜癌細胞の増殖抑制メカニズム、今後の臨床試験計画等についての質問があり、申請者は概ね適切な回答をしていた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

上記の研究発表および質疑応答から、申請者は当該研究領域に関する専門的知識を有し、十分な研究能力および研究発表能力があると判断した。英語読解力は英文論文の一部を指定し、その場での和訳により十分な読解力があると判断した。また、審査では常に真摯な態度で、礼儀正しく、学位授与に値する人物であると評価した。