

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

中村 健太郎

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitor Exposure Reduces Ovarian Reserve Followed by Dysfunction in Granulosa Cells (PARP 阻害薬は顆粒膜細胞障害により卵巣予備能を低下させる)

掲載誌 Scientific Reports 2020; 10:17058

主査 太田 智彦
副査 津川浩一郎
副査 伊澤 直樹

[論文の要旨・価値] Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)阻害剤は *BRCA1/2*変異を有する乳がんおよび卵巣がんを始め、前立腺がんや膵がんでも有効性が認められ臨床適応の拡大が期待されている。PARP阻害剤は AYA 世代患者を対象とすることが比較的多いが、その妊孕性への影響はわかっていない。本研究ではマウスにおける PARP 阻害剤 olaparib の卵巣機能への影響を血管新生に重点を置いて検証している。*In vitro*の実験として10-11日齢マウス卵巣あるいは卵巣より分離した顆粒膜細胞を olaparib と培養した際の組織学的形態、RT-qPCR による遺伝子発現およびエストラジオール(E2)分泌量の変化を、また、*in vivo*の実験として21日齢マウスに olaparib を2週間投与した後の上記項目および体外受精効率を解析した。その結果、卵巣培養系では olaparib によって血管内皮増殖因子受容体 VEGFR-1/2、顆粒膜細胞マーカーCYP19a およびFSHR、細胞増殖マーカーKi-67 の遺伝子発現と培養液中 E2 濃度が有意に低下し、顆粒膜細胞培養でも同様に CYP19a およびFSHR の低下が認められた。一方、*in vivo*の系でも olaparib 投与によって VEGFR-1/2、CYP19a、卵母細胞増殖マーカーGDF9 および血管新生マーカーCD31 の有意な低下を認めた。培養卵巣では olaparib 群で卵胞数減少および閉鎖卵胞数の増加を認め、免疫染色で顆粒膜細胞の Ki-67 低下と VEGFR-2 陽性血管様構造の消失を認めた。Olaparib 群での卵胞数減少および閉鎖卵胞数の増加は *in vivo* の系でも認められ、これに伴い体外受精効率もコントロール群の $96.0 \pm 6.1\%$ から $72.9 \pm 19.6\%$ に有意に低下した ($P=0.03$)。重要なことに、体外受精効率の低下は3週間の休薬によってコントロール群 ($90.7 \pm 6.8\%$) と同等のレベル ($92.9 \pm 9.4\%$) に回復した。本研究は、PARP 阻害剤による卵胞発育障害と顆粒膜細胞障害作用を明らかにし、その一因に血管内皮発育障害が関わっている可能性を示した。さらに休薬によって体外受精効率が回復することは、AYA 世代の PARP 阻害剤投与に際して非常に重要な情報で、臨床的価値のきわめて高い論文である。

[審査概要] 学位審査は令和2年11月13日、陪席者1名のもとに行われた。約25分間のPCを用いた発表の後、約40分間の質疑応答が行われた。質疑応答では、PARP阻害剤によるVEGFR抑制メカニズム、VEGFが増加した理由、*in vitro*と*in vivo*データの矛盾点、BRCA1/2変異マウスではなく野生型を使用した理由、原始卵胞が減少する理由、VEGF阻害剤の卵巣阻害効果、PARP1/2ノックアウトマウスの卵巣機能、今後の展開・抱負などが質問されたが、おおむね適切に回答した。

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] 当該研究領域における背景、問題点および本研究の位置づけと意義をうまく説明し、領域に関する質問には概ね的確な回答をすることができた。研究手法に関する質問にも適切な回答が得られた。英語読解力に関しては引用文献の抄録部分の和訳を行い、特に問題なく翻訳を終えた。態度、人柄にも優れ、研究能力、学識、研究意欲を総合的に考えた結果、学位授与に値すると判断した。