

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

原田 賢

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 子宮内膜を対象臓器とした新規卵巣組織異所性移植法の探索

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌（印刷中）

主査 舩橋 利也

副査 曾根 正勝

副査 右高 潤子

[論文の要旨・価値]

妊孕性温存療法とは、卵巣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、卵巣組織凍結・移植がある。今回我々はマウスにおいて卵巣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巣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系雌マウスを、ドナーとして7-10日齢のICR系雌マウスを使用した。下垂体抑制のもと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、子宮内にドナー卵巣を移植した後、組織学的手法を用いて生着の確認を行った（動物実験計画書承認番号：2102009）。「結果」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。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。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」原発性無月経と卵管疾患の患者に対して、他者間ではあるが卵巣組織移植が行われ、その後、月経再開や妊娠が認められたとする報告がある。本研究では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っている。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。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、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ことが示唆された。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た。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あげられる。「結論」以上、本研究は、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、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唆された、価値ある研究と言える。

[審査概要] 主査、副査2名、指導教授のもと、研究の背景の説明、今回の研究に関して、パワーポイントを用いて、プレゼンテーションが行われた。よくまとまっており、方法の説明、解析、研究の問題点、今後の臨床応用など、大変わかり易いものであった。引き続いて質疑応答があり、1) 何をもって卵巣が生着したと定義したのか、2) 異所性移植で受精する可能性があるのか、3) 子宮内膜を選択した理由、など多岐にわたる質問がなされたが、概ね的確に答え、満足のいく回答がなされた。終始真摯な態度で明確に答弁し、また、今後の展望や臨床応用なども加えて、さらなる発展が期待される。

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] 研究能力は、プレゼン、質疑応答、および、英語能力は、その場で、引用文献のabstractを読んで和訳してもらったこと、から判断して学位に十分に値すると判断した。