

氏 名 田中 佑治

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第 856 号

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項

学位授与年月日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学位論文題目 Protective effect of a mechanistic target of rapamycin inhibitor on an in vivo model of cisplatin-induced ovarian gonadotoxicity

(インビボモデルにおいて mTOR 阻害剤はシスプラチン誘発性  
卵巣毒性に対する保護作用を持つ)

審査委員 主査 教授 伊藤 俊之

副査 教授 杉原 洋行

副査 教授 谷 眞至

## 論文内容要旨

※整理番号	865	(ふりがな) 氏名	たなかゆうじ 田中佑治
学位論文題目	Protective effect of a mechanistic target of rapamycin inhibitor on an in vivo model of cisplatin-induced ovarian gonadotoxicity. (インビボモデルにおいて mTOR 阻害薬はシスプラチン誘発性卵巣毒性に対する保護作用を持つ)		
<p><b>【目的】</b></p> <p>医学の発達による若年癌の予後改善に伴い、若年癌サバイバーが増加している。しかし若年癌に頻用されるシスプラチンなどの化学療法は強い卵巣毒性を持ち、妊孕能を低下させる。よって化学療法の卵巣毒性から卵巣を保護する薬剤の実用化が望まれているが、臨床的に有用な薬剤は未だない。</p> <p>近年シスプラチンによる卵巣毒性の機序が PI3K/PTEN/AKT 経路の活性化によるものと判明した。そこで我々はこの経路の下流タンパク質である Mechanistic target of rapamycin (mTOR) に着目した。mTOR 阻害剤はすでに長期にわたり安全に臨床応用され抗癌剤としての効果もある薬剤である。我々はシスプラチンにエベロリムスという mTOR 阻害剤を上乗せすることで卵巣毒性が軽減されるかどうかを検討することとした。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>雌の 7 週齢の C57BL/6J マウスをコントロール群、シスプラチン (Cis) 群、エベロリムス (mTORi) 群、エベロリムスとシスプラチン併用 (mTORi+Cis) 群に均等に割り付けた。Cis 群および mTORi+Cis 群のマウスには、2mg/kg のシスプラチンを 15 日間腹腔内投与した。コントロール群および mTORi 群のマウスには生理食塩水を同様に投与した。mTORi 群および mTORi+Cis 群のマウスには、シスプラチン投与の 1 週間前から 1 週間後まで連日 2.5 mg/kg のエベロリムスを胃管投与した。コントロール群と Cis 群のマウスには、エベロリムスの溶解液のみを同様に投与した。シスプラチンの最終投与後 8 日目に卵巣を採取し、卵巣重量を測定し固定した。卵巣を 100 <math>\mu</math>m 間隔で全割し、ヘマトキシリンエオジン染色を行った。各スライドで卵胞を原始卵胞、一次卵胞、二次卵胞、胞状卵胞数に分類し数え、全スライドの総和を卵巣あたりの総卵胞数とした。統計手法として一元配置分散分析を用い、<math>P &lt; 0.05</math> を統計的有意差とした。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

**【結果】**

マウス体重：Cis 群はコントロール群より、mTORi+Cis 群は mTORi 群より、どちらも有意に少なかった。コントロール群と mTORi 群、Cis 群と Cis+mTORi 群ではどちらも有意差はなかった。

卵巣重量：Cis 群はコントロール群より有意に少なかった。

卵巣断面の観察：Cis 群はコントロール群と比較し卵巣構造が広範囲に破壊され、多数の閉鎖卵胞を認めた。mTORi+Cis 群では閉鎖卵胞をあまり認めず、コントロール群と類似した形態であった。

卵胞数：Cis 群はコントロール群に比べ原始卵胞、一次卵胞、胞状卵胞いずれも有意に少なかった。mTORi+Cis 群は Cis 群に比べ原始卵胞、二次卵胞、胞状卵胞いずれも有意に多かった。コントロール群と mTORi+Cis 群では原始卵胞、二次卵胞、胞状卵胞に有意差を認めなかった。

**【考察】**

シスプラチンは体重減少に代表される強い全身毒性と卵胞数減少と卵巣重量減少に代表される強い卵巣毒性を示した。一方 mTOR 阻害剤のシスプラチンへの上乗せは体重減少などの全身毒性なしに、卵胞数と卵巣重量をコントロール群と有意差がない程度まで保持しており、卵巣機能を保護したと考えられた。

mTOR 阻害薬の卵巣保護の機序について考察する。本研究では Cis 群で、原始卵胞の喪失と閉鎖卵胞の増加を認め、mTORi+Cis 群で原始卵胞数の保持と二次卵胞、胞状卵胞の増加、少ない閉鎖卵胞を認めた。近年シスプラチンによる卵巣毒性の機序が PI3K/PTEN/AKT 経路の活性化による卵胞の過剰活性化とそれによる原始卵胞の喪失と二次卵胞などの成長卵胞のアポトーシス増加と判明したことも考えあわせると、mTOR 阻害薬は PI3K/PTEN/AKT 経路の下流に位置する mTOR を阻害することによりシスプラチンによる卵胞の過剰活性の防止と成長中の卵胞におけるアポトーシスの防止を両立することであると推察された。

mTOR 阻害薬の卵巣保護薬としての利点は、抗腫瘍効果を持つこと、長期間臨床応用されており低い毒性と安全性が確認されていること、内服しながら妊娠可能であること、また流早産率の低下など妊娠予後も改善する可能性があることなどがある。

本研究では担癌マウスを使用せず、また産仔数などの妊孕性評価は行っていない。今後本研究に続きそのような研究を行うことが望まれる。

**【結論】**

mTOR 阻害剤のシスプラチンへの上乗せはシスプラチンによる卵巣毒性から卵巣機能を保護しうると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	865	氏名	田中 佑治
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、マウスモデルにおいて mTOR 阻害薬がシスプラチンによる卵巢毒性から卵巢機能を保護するかどうかについて検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) マウスモデルにおいて、mTOR 阻害薬はシスプラチン誘発性卵巢毒性に対する保護作用を持つ。</li><li>2) その機序は、シスプラチンによる卵胞の過剰活性の防止と成長中の卵胞におけるアポトーシスの防止を両立することであると推察される。</li></ol> <p>本論文は、シスプラチンに mTOR 阻害薬を上乗せすることで卵巢毒性が軽減されるという新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 303 字) (令和 2 年 1 月 28 日)</p>			