

論文内容要旨

論文題目

Effects of bezafibrate on ovarian follicle development in polycystic ovary syndrome: clinical and basic studies

(多嚢胞性卵巣症候群に対するベザフィブレードの卵胞発育効果の検討

— 臨床的および基礎的研究 —)

責任講座： 産科婦人科学講座

氏名： 原 周一郎

【内容要旨】

【研究の背景】多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は排卵障害により不妊を来す疾患である。クエン酸クロミフェン (CC) が排卵誘発の第一選択であるが、PCOS の 25% は CC 抵抗性である。PCOS の病因は不明であるが、インスリン抵抗性 (IR) の関与が重要であると考えられている。実際、IR 改善薬は CC 抵抗性 PCOS の排卵障害に対し有効である。一方、PCOS はメタボリック症候群のリスク因子であり、脂質異常症の合併頻度が高い。脂質異常症改善薬であるベザフィブレード (Bez) は脂質異常の改善効果のみならず IR 改善効果がある。Bez が IR 改善効果を有するならば、PCOS の排卵障害に対して有効であるのではないかとの仮説を立てた。本研究では、1) Bez が PCOS の排卵障害に対して臨床的に改善効果を有するのか、2) もし Bez が臨床的に卵胞発育を促進するならば、どのようなメカニズムで作用しているのかを実験モデルを用いて明らかにした。

1) 臨床的検討

【目的】Bez が脂質異常症を有する CC 抵抗性 PCOS の排卵障害に有用であるか検討すること。【方法】本研究は倫理委員会の承認を受け、患者にインフォームドコンセントを得て行った。対象患者は CC 抵抗性 PCOS 患者 7 名。Bez と CC を投与し卵胞発育および hCG 投与による排卵誘起ができるか検討した。【結果】卵胞が発育し排卵したのは 7 例中 5 例 (71%)、内 1 例が妊娠した。排卵を認めた 5 例中 4 例 (80%) で脂質異常が改善し、3 例 (60%) で HOMA 指数が低下した。【結論】Bez と CC の併用療法は CC 抵抗性 PCOS 患者の排卵誘発に対して有用であり、卵胞発育を促進することが示唆された。

2) 基礎的検討

【目的】Bez の PCOS における卵胞発育促進効果のメカニズムを明らかにすること。【方法】マウスの前胞状卵胞を用い PCOS の卵胞発育モデルを作成した。種々の薬剤を卵胞体外培養系に添加し、卵胞発育、E2 産生、排卵率について検討した。Bez は Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) の刺激薬である。卵胞における PPAR サブタイプの発現を検討した。【結果】PCOS 卵胞発育モデルとして、IR 惹起サイトカインである TNF- α を卵胞体外培養系に添加した。TNF- α は FSH による卵胞発育、E2 産生および排卵を抑制した。この系に Bez を追加投与したところ、TNF- α によるこれらの抑制効果はキャンセルされた。また、前胞状卵胞には PPAR- γ のみ発現がみられ、PPAR- γ の選択的刺激薬は Bez と同様の効果を示した。【結論】Bez は PPAR- γ を介して卵胞発育と E2 産生に直接影響を与えることが示唆された。

【研究の結論】Bez は PCOS の排卵障害に対して有効であり、その機序として PPAR- γ を介して卵胞に直接作用している可能性が示唆された。

平成 23 年 1 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書


申請者氏名 : 原 周一郎

論文題目 : Effects of bezafibrate on ovarian follicle development in polycystic ovary syndrome: Clinical and basic studies

審査委員 : 主審査委員

本山 悌一 

副審査委員

本郷 誠治 

副審査委員

富田 善孝 

審査終了日 : 平成 23 年 1 月 11 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) は、排卵障害により不妊症をきたす。クエン酸クロミフェン (CC) は排卵誘発の第一選択剤であるが、PCOS の約 25% は CC 抵抗性である。PCOS の病因は未だ不明であるが、インスリン抵抗性 (IR) が関与していたり、脂質異常症の合併頻度が高いとされており、IR 改善薬は CC 抵抗性 PCOS の排卵障害に対して有効であるとの報告がみられる。原君は、脂質異常症改善薬であるが IR 改善効果も持つベザフィブレート (Bez) も PCOS の排卵障害の改善に有効かもしれないという仮説を立て、本研究を始めた。その結果、臨床的に CC 抵抗性 PCOS 患者 7 例中 5 例において Bez 使用により排卵に成功した。次いでマウスで PCOS 卵胞発育モデルの実験系において、Bez が Peroxisome proliferator-activated receptor γ を介して卵胞発育に直接作用している可能性を示した。以上の内容は、臨床で実証しえた仮説について、さらにその機序を基礎的に調べた医学博士の学位に相応しいものと審査委員会は判断した。