

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	日下千賀子
学位授与の要件	学位規則第4条第①項該当		
論 文 題 目			
ヒト卵体外成熟培養法開発のための生理学的研究			
論文審査担当者			
主 査	准教授	島田	昌之
審査委員	教 授	前田	照夫
審査委員	教 授	吉村	幸則
審査委員	教 授	都築	政起
審査委員	准教授	西堀	正英
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、ヒト不妊症治療において、現在治療が困難な加齢に伴う卵巣の低反応性を克服するために、卵体外成熟培養法を開発することを目指して、培養に用いる卵・卵丘細胞複合体の採取法、その卵・卵丘細胞複合体の形態的違いによる培養方法、培養に用いる培地組成の検討を生理学的に行った研究である。</p> <p>まず第一章において、ヒト不妊治療における高度生殖補助医療に関する説明があり、これまでの体外受精法や移植法の開発により治療成績の向上がなされたこと、近年は患者年齢が高まっていることで成功率が頭打ちであることなどの研究背景の説明があり、その現状を克服する技術として、体外成熟培養法の開発が急務であることが記載されている。さらに、既存の体外成熟培養法は、これまで多くの知見がある家畜卵における技術をそのまま導入したものであり、ヒト卵に適応した培養法はなく、その成績も体内成熟卵のそれと比較して著しく低いという問題点が示され、体外成熟培養法のための卵回収法、個々の卵の特性に合わせた培養法を開発を行う必要があるとの本研究の目的が記載されている。この研究目的達成のため、FSH 刺激の有無の効果や卵丘細胞の付着状態により培養法を変えるとこの本研究の独創的な着眼点が説明されている。</p> <p>第二章から第四章においては、実施した研究内容について、その目的、方法、結果、および考察が明瞭に示されていた。その各章における成果は以下の通りである。</p> <p>①採卵前3日間の低容量(150 IU/day) FSH 投与により、内分泌環境が改善され、体外成熟培養に用いる卵・卵丘細胞複合体(COC)の回収効率が向上する。</p> <p>②3層以上の卵丘細胞に覆われた COC は、2層以下のそれと比較して、体外成熟培養後の第二減数分裂中期に到達した卵(成熟卵)の割合が高く、それを体外受精に用いた時の受精率、発生率が良好である。しかし、2層以下であっても体外成熟後、体外受精により胚盤胞期胚にまで到達したものにおいては、移植により妊娠が十分に期待できる。</p> <p>③2層以下の COC では、卵丘細胞にプロジェステロン受容体は発現しているが、分泌されるプロジェステロン量が少ないためにオートクライン的作用が脆弱であり、外因性プロジェステロン添加が卵の成熟、受精、発生能の向上に必須である。</p>			

④体外成熟培養，体外受精により胚盤胞期胚まで達する卵は，ペントースリン産回路とプリン合成系が活発な卵胞から回収されている．しかし，その最終産物であるヒポキサンチン添加は，ヒト卵体外成熟培養に有効ではない．

第 5 章では，上記の結果から，採卵された COC の形態的区分により最適な培養法を行うことで，既存の培養法による妊娠率を倍増させるヒト卵体外成熟培養法を考案したことが示された．さらに，本研究をモデルとして，体内の卵成熟環境に体外成熟培養環境を近づける試みは，ヒト卵のみでなく家畜卵の高度利用にも応用できるという考察がなされた．

これらの研究成果は，ヒト卵の成熟能と卵に付着する卵丘細胞との関係について，生理的に解析した初めての報告であり学術的意義も高い．また，その成果は既に高度生殖補助医療の 1 つの選択肢として実施されていることから，その研究成果の発展性の高さは明らかとなっている．したがって，本研究は，農学分野の家畜卵体外培養技術を医学（医療に）応用することに成功した医農連携研究として高く評価できるものと判断された．

以上，審査の結果，本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。