京都大学	博士（医学）	氏　名	近藤　英治
論文題目	Stress Affects Uterine Receptivity through Ovarian-Independent Pathway (ストレスは卵巣を介さずに子宮の胚受容能に影響を及ぼす)		

（論文内容の要旨）

ストレスは視床下部-下垂体-卵巣系の機能を低下させ、排卵障害、黄体機能不全を惹起し、自然妊娠成立に負の影響を及ぼすことが知られている。一方、ストレスがホルモン療法、胚移植などの生殖補助医療を受けている不妊婦人の妊娠成立に影響を与えるか否かについては結論に至っていない。生殖補助医療技術の進化にもかかわらず、体外受精-胚移植による妊娠率は未だ低い。胚着床不全の一因と推測されているストレスの影響を検討することは、不妊症の原因解明や新たな治療法の開発に重要である。しかるにストレスが卵巣機能の低下以外に子宮の胚受容能を左右する影響を与えるか否かを検討した研究はこれまで報告されていない。そこでストレスによる卵巣機能不全の影響を受けないマウス着床モデルを確立し、ストレスが卵巣を介さずに子宮の胚受容能に及ぼす影響を検討した。

はじめに未交配卵巣摘出 Balb/c マウスに卵巣ホルモンを投与し、ドナーマウスから回収した胚盤胞を移植することで、実験使用に十分な胚着床率を示す着床モデルを確立した。この着床モデルを用い、超音波暴露群（ストレス群）と非暴露群（コントロール群）の着床数を比較したところ、ストレス群で有意に着床数の減少を認めた。この２群の着床期における子宮を用い、cDNA マイクロアレイ解析をおこなったところ、着床及び卵巣ホルモン関連遺伝子群の発現がストレス群で抑制されていることが判明した。さらに着床に必須であるエストラジオール誘導遺伝子の *Leukemia inhibitory factor (Lif)* 発現がストレス群で抑制されていることが確認された。以上より、卵巣機能不全の代償として卵巣ホルモン投与を施行しても、ストレスは子宮における遺伝子発現を変化させ、子宮の胚受容能を低下させることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

高度生殖補助医療の発達により「着床不全」という病態が認知され、不妊治療の重要な課題となっている。ストレスは卵巣機能を低下させ、排卵障害、着床不全の原因となることが知られているが、卵巣機能が代償されている高度生殖補助医療において、ストレスが着床に与える影響は明らかになっていない。本研究は、ストレスが卵巣を介さないで着床に影響を与えるという仮説を検証することを目的とした。

はじめに、卵巣摘出 Balb/c マウスに、外因性に卵巣ホルモンを補充したマウス着床モデルを確立した。このモデルを用い、超音波暴露群(ストレス群)と非暴露群(コントロール群)の着床数を比較したところ、ストレス群で有意に着床数の減少を認めた。この 2 群の着床期の子宮を用い、cDNA マイクロアレイ解析をおこなったところ、着床及び卵巣ホルモン関連遺伝子の発現がストレス群で抑制されていた。さらに着床に必須であるエストラジオール誘導遺伝子の *Leukemia inhibitory factor(Lif)* 発現がストレス群で抑制されていた。以上より、卵巣機能不全の代償として卵巣ホルモン投与を施行しても、ストレスは子宮における卵巣ホルモン感受性を減弱させ、子宮の胚受容能を低下させることが示唆された。

本研究は、ストレスが卵巣を介さないで着床、ならびに着床期における子宮の遺伝子発現に影響を及ぼすことを初めて示したものであり、原因不明不妊の解明に貢献し、今後、着床不全の診断法・治療法の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 2 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降