

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏名	萩生田 純
論文審査担当者	主査	泌尿器科学	大家基嗣	
	産婦人科学	田中 守	産婦人科学	青木大輔
	小児科学	長谷川 奉延		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	田中 守
			試問日	平成30年 8月22日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Follicle-stimulating hormone enhances recovery from low-dose doxorubicin-induced spermatogenic disorders in mice (少量ドキシソルビシン投与による精巣毒性モデルマウスに対するFSH製剤投与の造精機能回復への有用性)				
<p>本研究では少量のドキシソルビシン (DXR) を複数回投与することにより精巣毒性マウスを作製しFSH製剤の投与による造精機能回復の有用性について検討した。抗癌剤による造精能障害に対するホルモン治療は無効とされてきたが本研究では精子数や妊孕能が回復し有効性が認められた。DXR投与後のFSH上昇が緩徐であったためFSH製剤投与の感受性が残存し有効であったと推測された。</p> <p>審査では動物モデル作成方法と既報との相違点、可逆的な障害の定義について問われた。予備実験で既報の0.3mg/kgでは十分な精巣障害が得られず0.7mg/kg以上ではマウスが致死的となり0.5mg/kgが至適投与量であった。また既報に従い造精機能の自然回復を可逆的と定義したと回答された。薬剤による精巣毒性モデルにDXRを選択した理由について問われ、本薬剤が血液疾患で広く使用され、作用機序もよく知られていることが理由であると回答された。次に造精機能回復の機序を立証する方法について質問された。Sertoli細胞が分泌するinhibinやandrogen binding protein (ABP)などを測定すること、およびSertoli細胞における網羅的遺伝子発現解析が有用であると回答された。造精機能障害時に上昇する精巣内テストステロン(T)の測定の有用性についても助言された。またABPの役割について問われ、Sertoli細胞のアンドロゲン活性を増加させ造精機能促進に作用すると考えられると回答された。次に外因性と内在性FSHの鑑別や外因性が内在性FSH分泌に及ぼす影響について指摘された。FSH測定にはrodent用のキットを使用しており、交叉反応のため外因性ヒトFSHと内在性との鑑別はできていないと考えられる。また本研究でのFSH投与量は既報での下垂体機能不全マウスの精子形成を誘導する最低投与量から決定したため内在性の分泌を抑制している可能性は考えられると回答された。次にFSH濃度が上昇してT値が変動しない理由を問われたがFSHはSertoli細胞の機能障害を反映する一方でLeydig細胞の機能は精巣障害が起きても比較的保たれT値の低下が起こりにくいと回答された。また一般的な精子形成におけるFSHとLHの役割について問われ、FSH受容体ノックアウトマウスでは精子が形成されるがLH受容体ノックアウトマウスでは不妊となることからT支配が優位であると回答された。本研究の今後の実臨床への展開について質問され、本モデルは急性白血病に対する緩解導入療法直後で地固め療法前の患者を想定していると回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、これまで無効とされた精巣障害後のFSH製剤投与が一部の条件下では造精機能回復に有効であることが立証され臨床への応用が期待できる研究であると評価された。</p>				