

氏名	羽室 明洋	
学位の種類	博士 (医学)	
学位記番号	第 6213 号	
学位授与年月日	平成 27 年 12 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者	
学位論文名	Serum Biopterin and Neopterin Levels as Predictors of Empty Follicles (空胞卵胞の予測因子としての血清ビオプテリン・ネオプテリン濃度の検討)	
論文審査委員	主 査 古山 将康 教授	副 査 葭山 稔 教授
	副 査 森田 隆 教授	

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】不妊治療の成否には、十分な採卵数の確保が重要である。卵胞形成における血管新生には nitric oxide (NO) と vascular endothelial growth factor (VEGF) が必須であるが、NO 合成過程では tetrahydrobiopterin (BH₄) が補酵素として重要な役割を担っている。BH₄ 産生は GTP より開始されるが、その過程で生成される 7,8-dihydroneopterin がネオプテリン (N) に、BH₄ がビオプテリン (B) にそれぞれ代謝されることを用いて、NO 合成や炎症性疾患のバイオマーカーとして応用されている。本研究では、不妊治療患者の血清・卵胞液中の B および N 濃度を測定し、採卵数との関連を検討することを目的とした。

【対象】2013 年 5 月から 9 月までに低刺激法にて体外受精・胚移植治療を行われた 147 名の不妊症患者を対象とし、排卵誘発を行うも採卵できなかった群 (グループ 1 : 13 名)、4 個以上卵子を採取できた群 (グループ 2 : 12 名) の 2 群に分類して検討した。

【方法】検討項目は血清および卵胞液中 B、N は HPLC 法で、VEGF、macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) は ELIZA 法で測定した。統計解析には Mann-Whitney U test を用い、有意差は $p < 0.05$ で判定した。

【結果】不妊原因は両群間で有意差はなく、患者背景では血清エストラジオールのみグループ 2 で有意に高かった ($p < 0.001$)。血清および卵胞液中 B はグループ 1 よりグループ 2 の方が有意に高かった (血清 : $p = 0.002$ 、卵胞液 : $p = 0.035$)。一方、血清および卵胞液中 N、VEGF、血清 M-CSF はグループ 2 よりグループ 1 の方が有意に高かった (血清 N : $p < 0.001$ 、卵胞液 N : $p = 0.005$ 、血清 VEGF : $p = 0.005$ 、卵胞液 VEGF : $p = 0.035$ 、血清 M-CSF : $p = 0.007$)。血清および卵胞液中 N/B 比はグループ 2 よりグループ 1 で有意に高かった (血清 : $p < 0.001$ 、卵胞液 $p = 0.005$)。

【結論】採卵不良群と良好群との間で血清および卵胞液中の B、N 濃度に顕著な差があることより、BH₄ は卵胞発育過程に関与していると考えられる。血清 B 低下および N 上昇は、採卵数低下の予測因子になり得ることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

不妊治療の成否には、十分な採卵数の確保が重要である。卵胞形成における血管新生には nitric oxide (NO) と vascular endothelial growth factor (VEGF) が必須であるが、NO 合成過程では tetrahydrobiopterin (BH₄) が補酵素として重要な役割を担っている。BH₄ 産生は GTP より開始されるが、その過程で生成される 7,8-dihydroneopterin がネオプテリン (N) に、BH₄ がビオプテリン (B) にそれぞれ代謝されることを用いて、NO 合成や炎症性疾患のバイオマーカーとして応用されている。本研究では、不妊治療患者の血清・卵胞液中の B および N 濃度を測定し、採卵数との関連を検討することを目的とした。

対象は 2013 年 5 月から 9 月までに低卵巣刺激法にて体外受精・胚移植治療を行われた 147 名の不妊症患者を対象とし、排卵誘発を行うも採卵できなかった群 (グループ 1 : 13 名)、4 個以上卵子を採取できた群 (グループ 2 : 12 名) の 2 群に分類して検討した。

結果は、不妊原因は両群間で有意差はなく、患者背景では血清エストラジオールのみグループ 2 で有意に高かった ($p < 0.001$)。血清および卵胞液中 B はグループ 1 よりグループ 2 の方が有意に高かった (血清 : $p = 0.002$ 、卵胞液 : $p = 0.035$)。一方、血清および卵胞液中 N、VEGF、血清 M-CSF はグループ 2 よりグループ 1 の方が有意に高かった (血清 N : $p < 0.001$ 、卵胞液 N : $p = 0.005$ 、血清 VEGF : $p = 0.005$ 、卵胞液 VEGF : $p = 0.035$ 、血清 M-CSF : $p = 0.007$)。血清および卵胞液中 N/B 比はグループ 2 よりグループ 1 で有意に高かった (血清 : $p < 0.001$ 、卵胞液 $p = 0.005$)。

筆者は採卵不良群と良好群との間で血清および卵胞液中の B、N 濃度に顕著な差があることより、BH₄ は卵胞発育過程に関与していると考ええる。血清 B 低下および N 上昇は、採卵数低下の予測因子になり得ることが示唆された。

本研究は、初めて卵胞液中のネオプテリン、ビオプテリンを測定した研究である。卵胞形成過程での血管新生における BH₄ の役割がさらに解明されれば、今後の不妊治療のさらなる進歩が期待される。本論文は博士 (医学) の学位の授与に値するものと考ええる。