

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1602 号	氏名	鎌田 周平
審査委員	主査 富田 江一 副査 竹谷 豊 副査 古川 順也		

題目 A novel PCOS rat model and an evaluation of its reproductive, metabolic, and behavioral phenotypes

(新規 PCOS ラットモデルの作製とその生殖・代謝・行動表現型の評価)

著者 Shuhei Kamada, Yuri Yamamoto, Hidenori Aoki, Kou Tamura, Asuka Takeda, Saki Minato, Rie Masaki, Rie Yanagihara, Noriko Hayashi, Yuya Yano, Junki Imaizumi, Tomohiro Kagawa, Atsuko Yoshida, Takako Kawakita, Minoru Irahara, Takeshi Iwasa
2021 年 10 月 2 日発行 Reproductive Medicine and Biology
第 21 巻第 1 号 e12416 に発表済
DOI: 10.1002/rmb2.12416.
(主任教授 岩佐 武)

要旨 多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovarian Syndrome: PCOS) は生殖世代の女性の 5 ~ 10 % に認められる内分泌疾患で、月経異常、多嚢胞性卵巣、血中男性ホルモン高値または LH 基礎値高値の 3 つを満たすものと定義されている。また、PCOS では肥満やインスリン抵抗性など栄養代謝障害の発症リスクが高いことが知られている。PCOS の病因、病態は明らかにされておらず、モデル動物を用いた実験的介入や組織学的検討が盛んに行われている。PCOS のモデル動物として Dihydrotestosterone (DHT) を慢性投与した

ラットが提唱されているが、PCOS の表現型を完全に再現するには至っていない。これらのモデルでは、DHT 含有ペレットや DHT 含有チューブなど、DHT が原末に近い形で皮下留置されており、過剰の DHT が体内に吸収されることが、その原因と考えられる。申請者らは、DHT の投与方法を工夫することで、PCOS の表現型を高度に再現した新規モデルラットの作製を試みた。

オイルで希釈した DHT をシリコンチューブに充填し、これを雌ラットに皮下留置することで新規 PCOS モデルを作製した (Oil-DHT 群)。固形 DHT を用いた従来の PCOS モデルラット (DHT 群) および空のチューブを留置したコントロール (Control 群) との間で表現型を比較し、モデルとしての妥当性を評価した。生殖関連の表現型として、性周期、血中ホルモン値、卵巢所見および子宮重量、栄養代謝関連の表現型として体重変化、摂食量、脂肪量および血中生化学的指標 (脂質、肝機能、腎機能) を評価した。また、行動パラメーターとして体温と自発行動量を評価した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) Oil-DHT 群と DHT 群は、Control 群に比べて体重、摂食量、脂肪重量および、卵巢内の囊胞数が多く、発情回数が少なかった。
- 2) DHT 群はコントロール群に比べて卵巢と子宮の重量が軽かったのに対して、Oil-DHT 群ではこのような変化は認めなかった。
- 3) Oil-DHT 群と DHT 群は Control 群に比べて、明期の自発行動量が少なかった。
- 4) 血中ホルモン値、生化学的指標、および体温について 3 群間で差を認めなかった。

以上の結果より、今回作製した新規 PCOS モデルラットは従来課題とされてきた子宮や卵巢の萎縮を来たさず、生殖関連および栄養代謝関連の表現型を高度に再現していることが確認された。本モデルは、今後の PCOS の研究において有用なツールになり得ると考えられ、その意義は大きく学位授与に値すると判定した。