

氏名（本籍） ^{まつもと}松本 ^{けいこ}桂子（広島県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 711 号

学位授与日付 令和4年3月10日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Comprehensive analysis of cytokines in the follicular fluid and serum during in vitro fertilization and embryo transfer

審査委員 教授 青山 裕美 教授 山内 明 教授 加藤 勝也

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

【論文の要旨】目的：体外受精（IVF）の成功率はいまだ低く、卵子の質が成功率を左右していると考えられる。本研究は卵子の質を評価する客観的マーカーを見出すことを目的としている。方法：排卵が炎症と類似性の高い現象であることに着目し、卵胞液と血清のサイトカインに着目して体外受精成功の指標を探索した。症例を限定し、胚盤胞とそれ以外の卵胞液中のサイトカインを網羅的に検討し、ターゲットになる候補サイトカインケモカインの候補を得た。140症例の血清と卵胞液を対象に IL-1ra, IL-4, IL-17A を測定した。結果：胚盤胞の中で、Gardner 分類による Grade が良い胚で卵胞液中の IL-1ra, IL-4, IL-17A レベルが高かった。IL-1ra, IL-4, IL-17A を標的分子とし、140症例の Grade 別の卵胞液と血清中の濃度を測定した。結果、卵胞液では Grade 間で有意差がみられなかったが、血清では有意差がみられた。女性因子を除いた男性因子と原因不明因子の中で3群比較を行った。血清 IL-17A は有意差がみられた。血清 IL-17A がカットオフ値以下(0.4674 pg/g protein)以下の症例では、採卵を見送るなどの方策で、体外受精成功の成績向上に繋がる可能性がある。

【論文審査の結果】背景と目的は十分に記載され、サンプル採取と解析の方法は妥当である。倫理的手続きも適正に行われている。結果の記載と解釈および考察も適切に行われ記載されている。IVFの身体的・経済的負担と社会的重要性から考えて新規でより実践的な卵子の質の評価法の確立に挑んだ価値のある研究と判断できる。上記より、本論文を学位論文として相応であると判断した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では、不妊治療の現状から、社会的なニーズが高まっていること、卵子の質の評価は肉眼的評価に留まっている問題点の説明があり、客観的な指標に基づいて不妊治療の成績を向上させる本研究の重要性を含む研究が計画された背景が説明された。それに引き続いて、方法、結果、考察のパートにわけてわかりやすく説明された。本研究では、胚盤胞に至った良質な卵子の指標である Gardner 分類と患者卵胞液由来および血清由来バイオマーカーとの関係が検討されている。

140症例の血清と卵胞液の IL-17A 値は相関するか、という質問には相関しないと回答があった。血清中 IL-17A を指標にすると良い卵が選べないのではないかとという指摘に対して、得られた結果から、カットオフ値の設定により血清 IL-17 は良い卵を選ぶためのマーカーになりうるということが説明された。本研究では、卵子成熟の指標として E2 との関係が検討されており、E2 は胚盤胞の grade で関連がないことが示された一方で、IL-17A は E2 からは独立した指標になることにより明快に本研究の重要性を説明されていた点が印象的であった。

IL17 が高いことに関して、病態との関連を問う質問には、採卵が炎症に類似した病態であり、サイトカインの増加を反映していると回答がされ、病態に関する考察が適切にされていた。今後の研究展開としては、血清サイトカインの値が微量なため、実用化を考慮する前に、胚盤胞内での IL-17A の産生機序を明らかにする研究の必要性があると回答があった。

質疑応答は、適切にされ、研究に実際に関わり、自分で考えて考察している点は高く評価できる。本領域に関する知識、学問に対する態度、今後の研究遂行能力は十分に備えていると考えられ、最終試験の合格に値すると判断した。