

論 文 内 容 要 旨

題目 Intra-follicular kisspeptin levels are related to oocyte maturation and gonadal hormones in patients who are undergoing assisted reproductive technology

(生殖補助医療を行っている患者において卵胞液中のキスペプチン濃度は卵成熟および性腺ホルモン値と関連している)

著者 Yuka Taniguchi, Akira Kuwahara, Ayaka Tachibana, Yuya Yano, Kiyohito Yano, Yuri Yamamoto, Mikio Yamasaki, Takeshi Iwasa, Kenji Hinokio, Toshiya Matsuzaki, Minoru Irahara
平成 29 年 10 月 16 日発行 Reproductive Medicine and Biology
第 16 巻第 4 号
380 ページから 385 ページに発表済

内容要旨

キスペプチンは 2001 年に同定された生理活性ペプチドであり、中枢においてはエストロゲンの正負のフィードバックを仲介し GnRH 分泌を調整する役割を担っていると考えられている。末梢組織では膵臓や小腸、胎盤などにキスペプチンの局在が示されていたが、近年卵巣の顆粒膜細胞や莖膜細胞での発現が報告され、卵胞発育や排卵への関与が予想されている。一方、卵胞液には様々なホルモンやサイトカインが含まれており、卵の成熟度や in vitro fertilization (IVF) 結果との関連が研究されてきた。しかし卵胞液中のキスペプチン濃度に関して検討した報告は未だなく、卵胞液中にキスペプチンが存在するのか、そして様々な臨床事象や卵の成熟度と関連があるのかは分かっていない。そこで今回我々は卵胞液中のキスペプチン濃度を初めて測定し、年齢や発育卵胞数、採卵数などの臨床事象や血中のホルモン値との関連性を検討した。

当院で Assisted reproductive Technology (ART) を行った 40 歳以下の患者 39 名を対象とし、採卵時に採取した卵胞液中のキスペプチン濃度を測定し、年齢や発育卵胞数、採卵数などの臨床事象との関連性を検討した。また、卵胞液中の estradiol (E₂) 濃度との相関を検討し、卵胞液中のキスペプチン濃度が卵成熟度の指標となる可能性を予測した。それに加え、ART に伴う卵巣刺激によって血中キスペプチン濃度がどのように変動するかを確認した。

様式(8)

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 卵胞液中のキスペプチン濃度は血中濃度と比較し有意に高値であった。
- 2) 卵胞液中のキスペプチン濃度と E_2 濃度には有意な正の相関がみられた。
- 3) 卵胞液中のキスペプチン濃度と血中 E_2 /成熟卵数 (serum estradiol : oocyte ratio ; EOR) との間に有意な正の相関がみられた。年齢や採卵数、発育卵数とは明らかな相関を認めなかった。
- 4) 卵巣刺激によって血中キスペプチン濃度には変動がみられ、刺激開始時と比較し採卵時および採卵後の血中キスペプチン濃度は有意に高値であった。

今回の研究により卵胞液中にキスペプチンが存在していることが初めて示された。卵胞液中キスペプチン濃度は血液中キスペプチン濃度と比較し有意に高値であり、卵巣局所でのキスペプチンの発現を反映していると考えられる。また、卵胞液中のキスペプチン濃度と E_2 濃度および EOR との間には有意な正の相関を確認した。これまでの報告から卵胞液中の E_2 濃度や EOR は卵の成熟度と相関することが知られており、卵胞液中キスペプチン濃度と卵の成熟度との関連が示唆される。一方卵巣刺激に伴う血中キスペプチン濃度の上昇は卵巣でキスペプチンの発現が増加する時期と一致しており、卵胞の成長に伴う卵巣でのキスペプチンの増加が、血中濃度の上昇に寄与している可能性があると考えられた。

キスペプチンは卵成熟や排卵に関与していることが予測され、卵胞液中キスペプチン濃度の測定はそのメカニズムの解明に有用であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1387 号	氏 名	谷口 友香
審査委員	主査 金山 博臣 副査 勢井 宏義 副査 栗飯原 賢一		

題目 Intra-follicular kisspeptin levels are related to oocyte maturation and gonadal hormones in patients who are undergoing assisted reproductive technology
 (生殖補助医療を行っている患者において卵胞液中のキスペプチン濃度は卵成熟および性腺ホルモン値と関連している)

著者 Yuka Taniguchi, Akira Kuwahara, Ayaka Tachibana, Yuya Yano, Kiyohito Yano, Yuri Yamamoto, Mikio Yamasaki, Takeshi Iwasa, Kenji Hinokio, Toshiya Matsuzaki, Minoru Irahara

平成 29 年 10 月 16 日発行 Reproductive Medicine and Biology 第 16 巻第 4 号 380 ページから 385 ページに発表済
 (主任教授 苛原 稔)

要旨 キスペプチンは 2001 年に同定された生理活性ペプチドであり、中枢においてはエストロゲンの正負のフィードバック機構を仲介し、GnRH 分泌を調整する役割を担うことが明らかにされている。末梢では、近年、卵巣での発現が報告され、卵胞発育や排卵現象への関与が想定されている。一方、卵胞液は多様なホルモンやサイトカインを含み、卵成熟や体外受精の成績との関連が指摘されている。しかし、卵胞液中のキスペプチンに関しては未だ検討されていなかった。そこで申請者らは、キスペプチンおよび卵胞液の生殖内分泌学的な解明の一環として、卵胞液中のキスペプチンの存在およびその意義を検討した。

徳島大学病院で生殖補助医療 (Assisted reproductive Technology : ART) を行った 40 歳以下の患者 39 名を対象とした。

採卵時に採取した卵胞液中のキスペプチン濃度を測定し、卵胞液中での存在の有無を調べるとともに、血中キスペプチン濃度と比較した。また、年齢や発育卵胞数、採卵数などの臨床事象との関連性を調べた。次に、卵胞液中のキスペプチン濃度と卵成熟度の指標である卵胞液中の estradiol (E_2) 濃度および血中 E_2 /成熟卵数 (serum estradiol/oocyte ratio : EOR) との関連を検討した。さらに、ART に伴う卵巣刺激中の血中キスペプチン濃度の推移を調べた。

得られた結果は以下の通りである。

1. 卵胞液中にキスペプチンは存在し、その濃度は血中濃度と比較し有意に高値 (約 1.6 倍) であった。
2. 卵胞液中のキスペプチン濃度は、患者の年齢や採卵数、発育卵数とは明らかな相関を認めなかった。
3. 卵胞液中のキスペプチン濃度は、卵胞液中 E_2 濃度および EOR との間に有意な正の相関がみられた。
4. 血中キスペプチン濃度は卵巣刺激に伴い変動がみられ、刺激開始時と比較し、卵成熟後の採卵時および採卵後に有意に上昇していた。

以上の結果から申請者らは、卵胞液中にキスペプチンが存在すること、その濃度と卵成熟度が関連すること、さらに卵成熟により血中濃度が上昇する可能性を示した。

本研究成果は、卵胞液中のキスペプチンの意義の一端を明らかにし、生殖内分泌学の発展に寄与する点で有意義であり、学位授与に値すると判断した。