

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18683

研究課題名（和文）分子標的薬が妊孕性に及ぼす影響の解析

研究課題名（英文）The effect of molecular targeted chemotherapies on fertility

研究代表者

白石 絵莉子（Shiraishi, Eriko）

聖マリアンナ医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60837011

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、性腺毒性が不明の分子標的治療薬について調査した。今回我々が調査した薬剤は、PARP阻害薬のオラパリブとチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブである。オラパリブは、マウスを用いた実験にて、卵巣内の卵胞を形成する顆粒膜細胞を傷害し、ホルモン産生や体外受精の成績に悪影響を及ぼした。イマチニブも同様に、顆粒膜細胞を傷害し、ホルモン産生や体外受精の成績に悪影響を及ぼした。しかし、その影響は短期投与によるもので、休薬期間をおいて同様の実験を行うと、その悪影響は取り消された。イマチニブは長期内服する薬剤であり、今後長期投与の影響を検証する必要があると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

若年がん患者が妊孕性温存を検討する際、どの程度性腺毒性があるかという情報が重要となるが、新規抗がん剤、特に分子標的薬の場合は、性腺毒性が不明なものが多く、妊孕性温存をすべきか苦慮することが多い。今回我々は、慢性骨髄性白血病治療薬であるイマチニブと、PARP阻害薬であるオラパリブの卵巣毒性について調査した。両薬剤とも、顆粒膜細胞への悪影響により、卵巣機能を低下させる可能性が示唆された。しかし、休薬期間により悪影響は相殺された。イマチニブは、長期的な内服が必要な薬剤であり、卵巣予備能低下を来す可能性があるため、妊孕性温存を検討することにも意義があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：We investigated molecular targeted chemotherapies that gonadal toxicity unknown. The drugs we investigated were the PARP inhibitor olaparib and the tyrosine kinase inhibitor imatinib. We used mice, olaparib damaged granulosa cells that form follicles in the ovary, adversely affecting hormone production and the outcome of in vitro fertilization. Imatinib also damaged granulosa cells, adversely affecting hormone production and IVF outcomes. However, the effect was limited in short-term administration, and the adverse effects were reversed when similar experiments were performed after a washout period. Imatinib is a drug that is taken for a long period of time, and we are thinking that it is necessary to investigate the effects of long-term administration in the future.

研究分野：がん・生殖医療

キーワード：卵巣予備能 妊孕性 分子標的治療薬

1. 研究開始当初の背景

医学の進歩により、がん患者の長期生存が可能となってきた。それにより、がん治療を行い長期生存する若年がん患者が増加しており、若年がん患者のQOL向上について注目されるようになってきた。がん治療により、がんは克服したが、性腺機能の低下や喪失により、拳児希望をかなえられない場合、患者のQOLを著しく低下させる可能性があり、がん治療前に妊孕性温存をすべきか検討する必要があると考えられている。若年がん患者が、妊孕性温存を検討する際、どの程度性腺毒性があるかという情報が重要となるが、新規抗がん剤、特に分子標的治療薬の場合は、性腺毒性が不明なものが多く、妊孕性温存をすべきか苦慮することが多い。

2. 研究の目的

分子標的治療薬は悪性細胞が有する特定の分子を標的とする新規の抗がん剤である。従来の抗がん剤が殺細胞薬であるのに対し、分子標的薬は細胞静止薬に分類され、効率良く標的分子を抑制することで副作用を抑えながら抗腫瘍効果を呈する抗がん薬となる。特に2001年以降、慢性骨髄性白血病(CML)に対するイマチニブ(チロシンキナーゼ阻害薬)の登場は分子標的治療薬の評価を飛躍的に高めた。さらに近年さまざまな悪性疾患に対する分子標的治療薬を用いた臨床研究が欧米を中心に行われており、今後、本邦においても臨床導入が進むものと考えられている。抗がん剤治療が、小児、思春期・若年(Adolescent and young adult: AYA)がん患者に対する妊孕性および性腺機能に及ぼす影響については、米国臨床腫瘍学会(ASCO)の妊孕性温存ガイドラインに詳細な性腺毒性に関する分類が示されており、我々生殖医療を専門とするヘルスケアプロバイダーは、その分類をもとに妊孕性温存療法の適応について検討することになる。しかしながら、分子標的薬の性腺毒性に関する知見は極めて乏しい現状がある。本研究では、齧歯類を用いて分子標的薬が卵巣機能に与える影響を検討し、実臨床における妊孕性温存療法の必要性や安全性を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

<In vitro>

マウスの卵巣を用い卵巣組織培養後の、(1)ホルモンアッセイ(エストラジオール濃度測定)(2)卵巣組織学分析(卵胞数カウント)(3)遺伝子発現検査(RT-qPCR)を行った。また、顆粒膜細胞を限定した影響を確認するために、卵巣より卵胞を単離し、顆粒膜細胞培養を行い、(4)遺伝子発現(RT-qPCR)を確認した。

<In vivo>

マウスに、各薬剤を経口投与したのち、(1)体外受精(採卵数、受精率、胚盤胞到達率)(2)卵巣組織学分析(卵胞数カウント)を行った。

4. 研究成果

(1) イマチニブ

<In vitro>

マウスの卵巣培養において、イマチニブ添加群は培養液中のエストラジオール濃度の上昇が抑えられた。培養後の卵巣内卵胞数も、イマチニブ添加群では発育卵胞数の減少を認めた。また、イマチニブ添加群で顆粒膜細胞マーカー(FSHR, CYP19a), c-kit, PDGFR(イマチニブによって、阻害されることが知られている)の発現が低下していた。顆粒膜細胞培養では、FSHRとCYP19aの発現に差を認めなかった。

<In vivo>

21日齢マウスにイマチニブを14日間投与したところ、採卵数の低下を認めたが、組織学的分析では原始卵胞数の低下を認めなかった。3週間の休薬期間を置くと、採卵数は回復した。以上よりイマチニブは顆粒膜細胞や卵胞発育に影響を及ぼし、卵巣毒性を来す可能性が示唆されたが、短期投与では可逆的な影響と考えられた。しかし、イマチニブは長期投与が必要な薬剤であり、長期投与による影響を検証する必要があると考える。

イマチニブは、c-kit, PDGFRを阻害することで、顆粒膜細胞の増殖を妨げ、卵胞発育やホルモン産生を低下させたと考えられる。短期投与では、採卵数低下を来し、一時的な卵巣機能低下を来すと思われるが、休薬期間を置くことで採卵数は回復したことより、影響は一時的なものである可能性がある。しかしイマチニブは長期投与を要する薬剤であり、今後長期投与による影響を検証する必要があると考えている。

(2) オラパリブ

< In vitro >

マウスの卵巣培養において、オラパリブ添加群では、顆粒膜細胞マーカー(CYP19a,FSHR)の低下がみられ、培養液中のエストラジオール濃度は低下した。オラパリブ添加群では発育卵胞数の低下、閉鎖卵胞の増加を認めた。さらに顆粒膜細胞培養ではオラパリブ添加群で顆粒膜細胞マーカーの低下を認めた。

< In vivo >

21日齢マウスを用いてオラパリブを14日間経口投与した後、PCRではオラパリブ群で顆粒膜細胞マーカーの低下、卵胞数カウントでは閉鎖卵胞数の増加、その他の卵胞数の減少を認めた。さらに体外受精では、オラパリブ群で採卵数の減少を認めた。以上よりオラパリブは顆粒膜細胞障害による卵巣毒性がある可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Kentaro, Takae Seido, Shiraishi Eriko, Shinya Kiemi, Igualada Arby Jane, Suzuki Nao	4. 巻 10
2. 論文標題 Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor exposure reduces ovarian reserve followed by dysfunction in granulosa cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74087-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 白石 絵莉子
2. 発表標題 イマチニブの卵巣毒性に関する検証 イマチニブ投与予定の患者は妊孕性を温存すべきかを検討する
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村健太郎
2. 発表標題 PARP阻害薬は卵巣予備能を低下させる
3. 学会等名 第66回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 健太郎
2. 発表標題 PARP阻害薬の卵巣毒性に関する検証
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kentaro Nakamura, Seido Takae, Eriko Shiraishi, Kiemi Shinya, Nao Suzuki
2. 発表標題 Gonadotoxicity of PARP Inhibitors for Ovarian Function.
3. 学会等名 International Society for Fertility Preservation (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	鈴木 直 (Suzuki Nao)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 (32713)	
研究協力者	高江 正道 (Takae Seido)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 (32713)	
研究協力者	中村 健太郎 (Nakamura Kentaro)	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教 (32713)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------