研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 元 年 6 月 7 日現在

機関番号: 15501

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2016~2018

課題番号: 16K11091

研究課題名(和文)メラトニンは卵胞閉鎖を抑制して発育卵胞数、排卵数を増加させる

研究課題名(英文)Melatonin suppresses ovarian follicle atresia and increases the number of growing follicles.

研究代表者

田村 博史(TAMURA, Hiroshi)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号:50379947

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文): メラトニンが卵胞閉鎖を抑制して、発育卵胞数・排卵数を増加させることができるかどうかを検討した。メラトニンを投与したマウスではコントロールに比べて、卵巣内の卵胞数(2次卵胞)の増加を認めた。排卵数には変化を認めなかったが、受精卵数や胚盤胞率はメラトニン投与群で高かった。マイクロアレイによるゲノムワイドな遺伝子発現変化の解析では、原子卵胞から一次卵胞へのリクルート、卵胞の発育や卵子の成熟に関与する遺伝子群が促進されていた。メラトニンは直接的な抗酸化作用に加えて、これらのパスウェイを調節することによって、卵胞閉鎖の抑制や卵子の成熟、胚発育を調節している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義 不妊症治療で行う体外受精胚移植では、排卵誘発剤を使用しても十分な数の卵胞発育、卵子が得られない高齢婦 人症例が増加している。メラトニンを体外受精時に併用することで閉鎖卵胞を減らすことができれば、FSHやHMG に反応できる卵胞数が増えて成熟卵胞や卵子数の増加、体外受精胚移植の成績の向上が期待できる。本研究は、 この不妊治療におけるメラトニンの臨床応用の有用性を検証するための基礎的な裏付けとなるものである。

研究成果の概要(英文): The present study was undertaken to examine whether melatonin treatment suppresses ovarian follicle atresia and increases the number of growing follicles. Female ICR mice (10 weeks old) were supplemented with melatonin for 4 weeks. Their oocytes were recovered from the oviduct, and in vitro fertilization was performed. The ovaries were used for a histological and transcriptome analysis. The number of secondary follicles in ovary was increased in melatonin group compared with control group. The fertilization rate and blastocyst rate were higher in melatonin group. The genes relevant to activation of primordial follicles and follicle growth were extracted in melatonin group by genome wide gene analysis using microarray. Melatonin may reduce follicle atresia and accelerate follicle growth by its multiple actions.

研究分野: 産婦人科

キーワード: メラトニン 卵胞閉鎖 体外受精胚移植

様 式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1.研究開始当初の背景

- (1) 近年の晩婚化や女性の社会進出に伴い妊娠・挙児を希望する年齢が上昇しているため、高齢婦人の不妊症が増加している。卵巣の加齢は卵子の質の低下のみならず、卵子数の減少が伴う。卵巣内の原始卵胞は思春期に約20万個あるが、加齢と伴にその数は減少する。原始卵胞は一次卵胞、二次卵胞、胞状卵胞へと発育をはじめると数ヶ月で成熟卵胞となって排卵に至る。しかし、生涯で排卵できる卵胞は約500個程度であり、ほとんどすべての卵胞(99%以上)は排卵できずに種々の発育段階で閉鎖卵胞となって消失するが、卵胞閉鎖の詳細なメカニズムは十分には解明されていない。
- (2) 不妊症治療で行う体外受精胚移植では、follicle stimulating hormone(FSH)製剤、human menopausal gonadotropin(HMG)製剤による過排卵刺激で多数の卵胞発育を促し、多数の卵子を採取して、体外受精胚移植を行う。しかし、排卵誘発剤を使用しても十分な数の卵胞発育、卵子が得られない高齢婦人症例が増加しており、閉鎖卵胞を減らすことができれば、FSH や HMG に反応できる卵胞数が増えて成熟卵胞や卵子数の増加、体外受精胚移植の成績の向上が期待できる。

2.研究の目的

卵胞閉鎖の詳細なメカニズムは十分には解明されておらず、卵胞閉鎖を防ぐ有効な方法も見つかっていない。発育過程で卵胞閉鎖を防ぐことができれば、発育卵胞数・排卵数の増加、体外受精等の生殖補助医療(ART)の成績の向上にもつながる。我々は、卵胞液中に存在する松果体ホルモンのメラトニンが抗酸化作用をもち、卵子を保護することを解明してきた。卵胞内に存在するメラトニンは、卵胞発育に伴い卵胞液内の濃度が上昇するため、卵胞発育や卵胞閉鎖に重要な役割を担っている可能性が高い。本研究では、メラトニンが卵胞閉鎖を抑制して、発育卵胞数・排卵数を増加させることができるかどうか、また、メラトニンの卵胞閉鎖抑制の詳細なメカニズムを解明することを目的とした。

3.研究の方法

卵胞発育過程においてメラトニンが卵胞閉鎖を減少させ発育卵胞数・排卵数を増加させることができるかどうか、また、メラトニン作用のメカニズムを詳細に解明するため、マウス実験モデルを用いて検討した。10 週齢 ICR 雌マウスをメラトニン投与群とコントロール群の 2 群に分け、13 週齢まで 4 週間飼育した。メラトニン投与群はメラトニン水(100 μ I/mI)を飲水させ、コントロール群は水を飲水させた。

(1) 組織学的検討

卵巣を 4%パラホルムアルデヒドにて固定、パラフィン包埋、薄切し、連続組織切片を作製し、 ヘマキシトリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡下に原始卵胞、一次卵胞、二次卵胞、胞状 卵胞などの各発育段階の卵胞数を計測した。

(2)体外受精の成績

pregnant mare serum gonadotropin(PMSG)による過排卵刺激によって卵胞発育を促進し、human chorionic gonadotropin (hCG)により排卵を誘発した。卵管より卵子を回収し、雄マウスより採取した精子を媒精(10x10⁴ 個/mI)し、精子と体外培養を行った。48 時間後に受精卵(2ceII embryo)の数を計測し受精率を検討した。さらに 96 時間培養後に胚盤胞数を計測し胚発育を検討した。

(3)遺伝子発現の変化

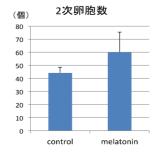
pregnant mare serum gonadotropin(PMSG)による過排卵刺激後に顆粒膜細胞を回収し、抽出した RNA を用いてマイクロアレイ法でトランスクリプトーム解析を行い、メラトニン投与による遺伝子発現の変化を検討した。

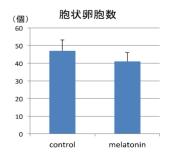
4. 研究成果

(1) 組織学的検討

卵巣連続組織切片中の各発育 段階の卵胞数を光学毎の連続が 片に対して原始卵胞が上次卵胞は 25 μm 毎、二次卵胞は 25 μm 毎、二次卵胞は 200 μm 毎に対した。 2 次卵胞数 100 μm 毎に数コントロール群 44 ± 4 個)の卵胞数(四十十二)の平均・10 円間、メラトニン群 60 ± 15 個の平均・10 円間、メラトニン群 41 ± 5 個の卵胞が多かった。

メラトニンを10週齢から1か月間投与後の卵胞数(卵巣内)





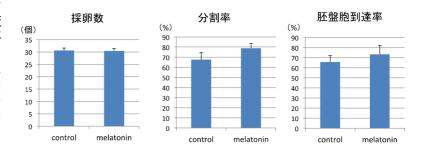
(2)体外受精の成績

採卵数(平均:コントロール群 30.6個、メラトニン群 30.4個)は両群間で変化なかったが、分割率(平均:コントロール群 68%、メラトニン群 79%)および胚盤胞到達率(平均:コントロール群 66%、メラトニン群 73%)はメラトニン群で高かった。

(3)遺伝子発現の変化

メラトニン群で 1192 遺伝子 の発現がコントロールマウ スに比べて上昇しており、こ れらの遺伝子を IPA 解析す ると、PI3K-AKT シグナル、 Ras シグナル、cAMP シグナル、 DNA replication 経路とい った、卵胞の発育や卵子の成 熟に関与するパスウエイ が 抽出された。また、ネットワ ーク解析では FIGLA 遺伝子 が制御する遺伝子群が上位 で抽出され、これは原始卵胞 から1次卵胞へのリクルー トに関与する遺伝子であり、 加齢マウスでは、若齢マウス に比べ FIGLA 遺伝子の発現 が減少していることが報告 されている。

メラトニンを10週齢から1か月間投与後の体外受精の成績



メラトニン投与で上昇する1192 遺伝子 (Fold change > 1.5) のパスウェイ (KEGG)

Thyproid homone signaling pathway	Pathway	PValue	Genes
Adrenergio signaling in cardiomyocytes	Focal adhesion	0.002731	HRAS, PIK90B; ITGA1, MYLPF; ITGA10; ITGB3; BIRC3; VAV2; FLNA; LAMA3; ITGB8; VEGFA; COL1A2; PIK9CA; MAPK8; ZYX; MYLK; PARVB
Arrythmogenic right vertricular cardiomyopathy (ARVC) 0.005882 rines allow models (right vertricular cardiomyopathy (ARVC) rines and models (rines and models (right vertricular cardiomyopathy (ARVC) rines and models (rines a	Thyroid hormone signaling pathway	0.004225	HRAS, NOTCH1, PLCE1, WNT4, PIK3CB, MED27, FOXO1, PIK3CA, ATP1A2, ITGB3, RCAN2, PLCB2
Sphingolipid signaling pathway 0.008453 Pathways in cancer 0.010886 Pathways in cancer 0.010887 Pathways in cancer 0.010887 Pathways in cancer 0.011689 Pathways in cancer 0.011689 Pathways in cancer 0.011689 Pathways in cancer 0.01169 Pathways in cancer 0.01169 Pathways Pa	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	0.005322	
Pathways in cancer	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)	0.005882	ITGB8, DMD, ITGA1, CACNB1, ITGA10, CACNB2, CACNB4, ITGB3, CTNNA2
Rowert Class Brick Readon Class Class Provided Notes Americal Agency Christ Notes (Cartifal Carbon metabolism in cancer 0.011429 Heap Recode, Cartifal Carbon metabolism in cancer 0.011629 Heap Recode, Cartifal Carbon Notes (Cartifal Carbon Metabolism 0.017253 POIR Medical Provided Carbon Notes (Cartifal Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Cartifal Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Poir Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Poir Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Poir Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Poir Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes (Poir Medical Provided Carbon Notes) POIR Medical Provided Carbon Notes) POIR Medic	Sphingolipid signaling pathway	0.008453	PRKCZ, HRAS, PLD1, SPTLC1, PIK3CB, PPP2RSC, PIK3CA, MAPK8, PPP2RSE, NSMAF, PLCB2, ASAH2
Alcoholism	Pathways in cancer	0.010988	
	Central carbon metabolism in cancer	0.011429	HRAS, PIX3CB, GLS, PFKP, HK1, PIK3CA, SIRT6, KIT
Vicin Courting pathway 1.017495 1.018190 1.	Alcoholism	0.01175	HRAS, HIST4H4, GNAO1, HIST1H4K, CREB1, GNG13, GRIN3B, HIST2H4, HDAC4, HIST2H2AB, GRIN2C, HIST1H4C, HIST1H4D, HIST1H3G, HIST1H4J, HDAC8
Herrikic, Institute, Diode, Herrikic,	PI3K-Akt signaling pathway	0.017253	FGF8, HRAS, PIK3CB, CREB1, PPP2R5C, GNG13, ITGA1, ITGA10, LPAR2, CDK8, ITGB3, KIT, PCK2, LAMA3, ITGB8, VEGFA, COL1A2, PIK3CA, IFNA14, PPP2R5E, EPOR, FGF2, ILSRA
Regulation of actin cytoskeleton 0.019058 F0E, MINE, A RADEZF, PRIOZR, ARRIGET, RIGHA, MINDER, ITRAM, PERKLA, ITGBB, PK F0E, MINE, A RADEZF, PRIOZR, ARRIGET, RIGHA, MINDER, ITRAM, SCARP, PLAZOIB, PRIOZA, MARIA, RIGH, PK FUEL HEAP, FOER, PRIOZA, MINDER, MINDER, PK PK, PRIOZA, CANDER, TRAM, DOLARZ, VARIAL, TICES, VARIA, PLAZOIB, PRIOZA, MARIA, PLAZOIB, PRIOZA, MARIA, PLAZOIB, PRIOZA, PRIOZA, MARIA, PRIOZA, MARIA, PRIOZA, CANDER, PRIOZA, PRIOZA, MARIA, PRIOZA, CANDER, PRIOZA, PARADE, MINDER,	Viral carcinogenesis	0.017495	HRAS, HIST4H4, HIST1H4K, PIK3CB, CREB1, RBL1, GTF2H3, GTF2A1L, CDK6, HIST2H4, HDAC4, H24M11, PIK3CA, HIST1H4C, HIST
Regulation of action systems (Inc.) Assignating pathway 0.032561 RD, HWAS FOR PRICES, GNOTS, NOT RANGES, RABALT, ROSE, VEGRA PLACES PRICES, AND ASSIGNATION OF RANGES, RABALT, ROSE, VEGRA PLACES, PRICES, CHOCK INTERNATION, CACHER, CACHER, CACHER, CACHER, PRICES, CACHER, PRICE, CACHER, CACHER	Inositol phosphate metabolism	0.018139	PLCE1, PIPSKL1, PIK9C2G, PIK9C8, PIK9C2B, PIK9CA, PIPSK1A, PLCB2
Place signaling pathway Phypertrophic cardiomyopathy (HCM) 0.032769 Total rules, Fore, Fored, Ander, Anne ALGER, ANNE I, RECEI, VEGEA, PLAZGIE, PHOCA MAPRI, ABLI, 1 PLAZGIE, CARDIN, TORAN, COLLEGE, ANNE ALGER, PLAZGIE, PHOCA MAPRI, ABLI, 1 PLAZGIE, CARDIN, TORAN, COLLEGE, TORAN, CANDER, TORAN, CANDER, TORAN, CANDER, CANDER, CANDER, TORAN Challes pathway 0.042599 Hemstopicistic cell lineage 0.043583 Generangiotensin system 0.044566 ANNE SIGNAL SAME ERRI, BLASK, KIT ITESS, LISTA KIKEST, AGITE, AGITEA, I TOPH, PROP ALKEST, AGITE, AGITEA, HOPH, PROP ALKEST, AGITE, AGITE, AGITEA, HOPH, PROP ALKEST, AGITE, AGITE, AGITEA, HOPH, PROP ALKEST, AGITE, AGITEA, HOPH, PROP ALKEST, AGITE, AGITEA, HOP	Regulation of actin cytoskeleton	0.019058	FGF8, HRAS, ARHGEF1, PIK3CB, ARHGEF7, ITGA1, MYLPF, ITGA10, PIPSK1A, ITGB3, VAV2, CHRMM, ITGB8, PIK3CA, FGF2, MYLK
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) 0.032769 mean table, most, courset, most,	Ras signaling pathway	0.032551	PLD1, HRAS, FGF8, PIK3CB, GNG13, KIT, RALGDS, RASAL1, PLCE1, VEGFA, PLA2G1B, PIK3CA, MAPK8, ABL1, FGF2, PLA2G6
Choline metabolism in cancer 0.041599 HAS, PLDI, DOAR, PRICE, PRICA MAPPA, POTTE, PRISKA RALGOS AMP signaling pathway 0.042098 1.01 HINGER, CRESI, NAMP, REPORT, RAPPA, SOR, NAMPA, PRICE, CRESIC, PRICA MAPPA, POTTE, PRISKA RALGOS ACHIEVATOR CRESIS NAMPA, PRICE, CRESIC, PRICA MAPPA, POTTE, PRISKA RALGOS ACHIEVATOR CRESIS NAMPA, PRICA CACHER, PRICA CACHER, PRICA CACHER, PRICA MAPPA Hematopoietic cell lineage 0.043583 CREINT-Angiotensin system 0.044666 ACRIPACTOR CRESIS NAMPA, PRICA CACHER,	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	0.032769	
CAMP signaling pathway Oxytooin signaling signa	Dilated cardiomyopathy	0.041258	ITGB8, DMD, ITGA1, CACNB1, ITGA10, CACNB2, CACNB4, ITGB3
Oxytocin signaling pathway 0.042643 MERIC HAIS, GIANDI, ROSE, PRICIE, CACHEL, CACHEL, PRICIE, MILK. Hematopoletic cell lineage 0.043583 GHEBI TION, MESAL, ERROR, LISTA, MIT TIOSE, LISTA, GHEBI TION, MESAL, FROR, LISTA, MIT TIOSE, LISTA, GHEBI TION, MESAL, FROR, LISTA, METH, CALPARA, MIT TIOSE, PRICIES,	Choline metabolism in cancer	0.041599	HRAS, PLD1, DGKB, PIK3CB, PIK3CA, MAPK8, PCYT1B, PIP5K1A, RALGDS
Hematopoietic cell lineage 0.043583 серина, подл. мамл. регор, ваза, мат, пора, варо. Renin-rangiotensin system 0.044666 м.к.нег. дагис, дагис, н. прец. реср. DAM reglication 0.044666 м.к.нег. дагис, дагис, н. прец. рекр. GABAergio synapse 0.051062 самимия. д. самич. дом. са. давча. с мамл. дом. дал. дам. с мамл. деток, дал. дам. с м. дал. дам. с м. дам. деток, дал. дам. дам. дам. деток, дал. дам. дам. дам. дам. дам. дам. дам. дам	cAMP signaling pathway	0.042098	PLD1, PIK3CB, CREB1, NPR1, GRIN3B, ATP1A2, SOX9, WW2, PLCE1, GRIN2C, PDE4B, PIK3CA, PTCH1, MAPK8
Renin- angiotensin system 0.044966 KIKREZI, AGTEX, ATTEX,	Oxytocin signaling pathway	0.042643	MEF2C, HRAS, GNAO1, RGS2, PIK3CB, CACNB1, CACNB2, NPR1, PIK3CA, CACNB4, PLCB2, MYLK
DNA replication 0.044966 PRIMI, SSEPI, RRIAD, POLE, RIAMSHICA GABARREZ, CARRAZ, CANDO, CAS, CRABASA, GRAFIA, ARRIT, CARRAZ/ORDARAZ O.051062 GARRIAREZ, CARRAZ, CANDO, CAS, CRABASA, GRAFIA, ARRIT, CARRAZ/ORDARAZ Valler, Eleucine and isoleucine degradation 0.060733 COCTER, ACASSA, BARK, TRECH, ACESTA, ALDERAZ mmul05221/ADute myeloid leukemia 0.0464654 HARS, RECKR, BILWATT, PROCE, ZRIBBIA, KTZ Platelet activation 0.0673966 PRINCZ, ARRIGERT, GPIBS, PRISCO, COCMA, TEXAZE, PRISCO, TIGES, PLC22, WILK	Hematopoietic cell lineage	0.043583	GP188, ITGA1, MS4A1, EPOR, IL5RA, KIT, ITGB3, IL3RA
GABAergio synapse 0.0.51062 GABMAERZ CARRAZ CAMON, GLS, GABMAE, GABMAERZ CARRAZ CAMON, GLS, GABMAER, GABMAER CAMONAPA PARTICIPATION OCTES ACADES ABANT ABBOTA CASES, AUCHAEZ CAMONAPA PARTICIPATION OCTES ACADES ABANT ABBOTA CASES, AUCHAEZ CAMONAPA PARTICIPATION OCTES ACADES ABANT ABBOTA CASES ABANT ABBOTA CASES ABANT ABANT CASES AMONAPA CASES ABANT ABBOTA CASES ABANT CASES AMONAPA CASES ABANT CASES ABANT CASES AMONAPA CASES ABANT CASES ABANT CASES AMONAPA CASES ABANT CASES	Renin-angiotensin system	0.044966	KLK1B21, AGTR2, AGTR1A, THOP1, PRCP
Valine, leucine and isoleucine degradation 0.060713 OKCT28, AADS8 ABAI, HBCH, AXSS3, AUDHAA2 mmu05221:Acute myeloid leukemia 0.064654 HBAS, PRICCE, RURKITT, PRICCE, ATBIBIS, RIT Platelet activation 0.067396 PRICCE, ATBIBIS, RIT	DNA replication	0.044966	PRIM1, SSBP1, PRIM2, POLE, RNASEH2A
mmu05221:Acute myeloid leukemia 0.064664 HBAS, PRICCE, RUNKITT, PRICCE, ATBRICK, RTT Platelet activation 0.067396 FRINCE, ATBRICE, TOPISS, PRICCE, COLIAZ, TEXACT, PRICCE, LTRICK, TOPISS, PRICCE, LT	GABAergic synapse	0.051062	GABARAPL2, GABRA2, GNAO1, GLS, GABRA5, GNG13, ABAT, GABARAP
Platelet activation 0.067396 PRKCZ, ARHGEF1, GP18B, PK3CB, COL1AZ, TBXAZR, PK3CA, ITGB3, PLC32, MYLK	Valine, leucine and isoleucine degradation	0.060713	OXCT2B, ACADSB, ABAT, HIBCH, ACSF3, ALDH3A2
	mmu05221:Acute myeloid leukemia	0.064654	HRAS, PIK3CB, RUNX1T1, PIK3CA, ZBTB16, KIT
D-1 -ilith	Platelet activation	0.067396	PRKCZ, ARHGEF1, GP18B, PIK3CB, COL1A2, TBXA2R, PIK3CA, ITGB3, PLCB2, MYLK
rap i signaling pautiway U.U/2004 PRKCZ, FGF8, HRAS, PLCE1, GNA01, PIKSCB, VEGFA, PIKSCA, LPAR2, KIT, ITGB3, PLCB2, FGF2, RALGOS	Rap1 signaling pathway	0.072654	PRKCZ, FGF8, HRAS, PLCE1, GNAO1, PIK3CB, VEGFA, PIK3CA, LPAR2, KIT, ITGB3, PLCB2, FGF2, RALGDS

本研究では、メラトニンが卵胞閉鎖を抑制して、発育卵胞数・排卵数を増加させることができるかどうか、また、メラトニンの卵胞閉鎖抑制の詳細なメカニズムを解明することを目的とした。本研究の結果からは、メラトニンを投与したマウスではメラトニン無投与のコントロールマウスに比べて、卵巣内の卵胞数(2 次卵胞)の増加を認めた。過排卵刺激による排卵数には変化を認めなかったが、受精卵数(受精率)や胚発育(胚盤胞率)はメラトニン投与群で高く、メラトニンが卵胞数の減少を軽減し、卵子の質や胚発育を向上させる可能性も考えられた。これらの機序については、メラトニンの直接的な抗酸化作用によって卵胞や卵子に加わる活性酸素による酸化ストレスを軽減することで卵胞閉鎖を防ぐとともに、卵子のダメージを少なくしている可能性が考えられる。一方で、マイクロアレイによるゲノムワイドな遺伝子発現変化の解析から、メラトニンを投与すると原子卵胞から一次卵胞へのリクルートに関与する遺伝子群や、卵胞の発育や卵子の成熟に関与するパスウエイが促進されることが明らかになり、これらの機序を介して、メラトニンは卵胞閉鎖の抑制や卵子の成熟、胚発育を調節している可能性がある。

不妊症治療で行う体外受精胚移植では、排卵誘発剤を使用しても十分な数の卵胞発育、卵子が得られない高齢婦人症例が増加している。メラトニンを体外受精時に併用することで閉鎖卵胞を減らすことができれば、FSHやHMGに反応できる卵胞数が増えて成熟卵胞や卵子数の増加、体外受精胚移植の成績の向上が期待できる。本研究は、この不妊治療におけるメラトニンの臨床応用の有用性を検証するための基礎的な裏付けとなるものである。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

田村博史、メラトニンと性機能、産科婦人科臨床シリーズ 1 生殖生理、査読無、1 巻、2019、93-98、https://www.nakayamashoten.jp/

<u>田村博史</u>、【産婦人科関連ホルモンの基礎を学びなおす】メラトニン・メラトニン受容体(解説/特集)、産科と婦人科、査読無、85巻、2018、817-825、http://www.shindan.co.jp/

[学会発表](計 4 件)

田村博史、城崎 舞、杉野法広 、メラトニンの卵巣加齢に対する予防効果および投与開始時期の検討 、第18回日本抗加齢医学会学術総会、2018

田村博史、城崎 舞、高木遥香、白蓋雄一郎、三原由実子、品川征大、田村 功、<u>竹谷俊明</u>、 杉野法広 、メラトニンの卵巣加齢に対する予防効果および投与開始時期の検討 第59回日 本卵子学会学術集会、2018

<u>田村博史</u>、メラトニン-最新研究から未来へ 2 抗酸化-卵巣加齢、生殖医療への応用、第10回抗加齢内分泌研究会、2018

<u>田村博史</u>、松本真紀、杉野法広 、メラトニンの卵巣加齢に対する予防効果および投与開始 時期の検討 、第33回日本女性医学学会学術集会、2018

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称: 発明者: 権利者: 種号: 番号: 出内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称: 発明者: 権利者: 種類: 番号: 取得年: 国内外の別:

〔その他〕 ホームページ等

6.研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 竹谷 俊明

ローマ字氏名: TAKETANI, Toshiaki

所属研究機関名:山口大学 部局名:医学部附属病院

職名:講師

研究者番号(8桁):70464328

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。