

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791695

研究課題名(和文) ジェノゲストを用いた抗癌剤からの卵巣機能保護の研究

研究課題名(英文) Protective effect of dienogest on chemotherapy-induced reduced fertility in female rats.

研究代表者

津吉 秀昭 (Tsuyoshi, Hideaki)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90593864

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)：抗癌剤に伴う不可逆的な卵巣機能喪失に対する、ジェノゲストの卵巣保護作用を検証した。卵胞数を有意に減少せしめる癌化学療法ラットモデルを作成し、これにジェノゲストを投与することで、原始卵胞プールの減少が阻止され、残存卵胞が癌化学療法終了後に発育排卵し得ることを証明した。更に癌化学療法ラットモデルを交配させ、その出生仔を観察したところ、抗癌剤にジェノゲストを併用することによって、コントロール群には及ばないものの抗癌剤単独投与群と比較して有意に妊孕性を保護することができ、次世代・次々世代の生殖にも影響を及ぼさないことを証明した。

研究成果の概要(英文)：We examined with a female rat model whether and how dienogest modulates reduced fertility following exposure to gonadotoxic chemotherapy. Female rats were administered cyclophosphamide with or without GnRH agonist and dienogest, and the numbers of follicle in the ovaries were counted histologically. Rats treated with these drugs were also mated with male rats to evaluate their fertility and pregnancy outcomes. Cyclophosphamide significantly reduced the number of primordial follicles, whereas dienogest suppressed depletion of primordial follicle pool induced by chemotherapy. Although the rats exposed to cyclophosphamide alone failed to deliver live births, co-treatment with dienogest improved the pregnancy outcomes. The protective effect of dienogest was comparable to that of GnRH agonist. The results suggest that the co-administration with dienogest may be a useful strategy in preserving ovarian function and fertility in premenopausal women facing gonadotoxic chemotherapy.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：ジェノゲスト 抗癌剤 ラット 卵巣機能保護 妊孕性

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、癌化学療法の進歩により、若年女性癌患者の生存率が向上している。また、晩婚化により、妊娠前に癌に罹患する女性も増加している。癌化学療法に伴う不可逆的な卵巣機能喪失は、早発卵巣不全、妊孕性喪失を引き起こし、これらの患者の生活の質は著しく損なわれる。

(2) この問題を解決すべく、妊孕性を温存するための様々な方法が報告されている。一つは癌化学療法施行前の組織凍結保存である。受精卵の凍結保存は、確立された方法であるがパートナーを必要とする。一方、パートナーを必要としない未受精卵は、妊娠率が低く、また卵巣組織は、癌の卵巣転移が否定できないなど、臨床応用としては一般化されていない。

(3) 近年、薬物投与による卵巣保護作用が注目を集めている。癌化学療法が卵巣に及ぼす最大の障害は、卵胞数の減少、特に、原始卵胞と比較して、一次卵胞、二次卵胞といった発育卵胞が傷害を受ける。そのため、癌化学療法施行前からの薬物治療により、卵胞発育を休止・抑制させ、卵胞全体における原始卵胞の割合を増やすことができれば、癌化学療法からのダメージを最小限に抑えることが出来、結果的に卵巣機能喪失を防ぐことが出来る。

(4) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin releasing hormone, GnRH) アナログは、視床下部 下垂体に作用し、低エストロゲン状態を誘導することで、卵胞発育を抑制する。癌化学療法に GnRH アナログ

を併用した卵巣保護作用が、これまでも多数報告されている。しかし、卵巣機能抑制まで4週間を要することや、長期投与に伴う骨量減少などの副作用により、癌治療とのギャップは未だ大きいのが現実である。

(5) そこで我々は、子宮内膜症治療薬として広く使用されている第4世代プロゲステン、ジエノゲストに着目した。その抑制メカニズムは、GnRH アナログと同様のゴナドトロピン分泌抑制を介する系だけでなく、卵巣に直接作用して卵胞発育を抑制するという独特のメカニズムが存在する。さらには、投与24時間以内に血中エストロゲン濃度の低下をもたらすこと、重篤な副作用がなく長期投与が可能であることも、実際の癌治療とのギャップが少ない薬剤として期待できる理由である。ジエノゲストについて、卵巣保護作用の可能性やそのメカニズムに関する検討は、未だ成されていない。もし、癌化学療法におけるジエノゲストの卵巣保護作用が証明でき、その臨床応用も可能となれば・・・

パートナーのいない未婚女性や小児に対しても応用可能である。

早期にエストロゲン濃度を低下しうることから、速やかな治療効果が期待できる薬剤であり、癌化学療法を遅滞させることなく、スムーズに癌治療へ移行できる。

血栓症など有害事象を心配せずに、長期にわたる癌化学療法との並行治療が可能となる。

結果として、若年女性癌患者の多くが、卵巣機能保護と妊孕性温存という大きな希望と勇気を抱きながら、癌治療に立ち向かうことができるのではないかと期待している。

2. 研究の目的

(1) ジエノゲストの卵巣保護効果を検証する。

卵巣中の卵胞数は出生時をピークに漸減し、新たに生成される事はないと考えられている。従って、抗癌剤による卵胞数の減少は不可逆的かつ致命的である。癌化学療法ラットモデルにジエノゲストを投与することにより、

原始卵胞プールの減少・枯渇を防ぐこと、
残存卵胞が(癌化学療法終了後に)発育・
排卵すること

を、生理学的・内分泌学的・病理組織学的に確認することで、ジエノゲストの卵巣保護作用を証明する。

(2) 若年期癌の生存女性では、周産期に死産や新生児死亡のリスクが高くなる可能性が示唆されている。本研究では、癌化学療法モデルラットを交配させた後、

生産・死産の割合、
出生子数や出生時体重、
新生子の発育状況、

出生子が性成熟した後に交配させた際の妊娠・出産状況

を観察することにより、抗癌剤が次世代・次々世代の生殖に及ぼす影響、さらには同モデルにジエノゲストを投与した際にそれらの生殖状況がどのように変化するかを、検証する。

3. 研究の方法

(1) 卵胞数を有意に減少せしめる「癌化学療法ラットモデル」を作成し、これにジエノゲストを併用することで、卵胞数の減少を防ぐことが可能であるかを検討する。癌化学療法ラットモデルを作成するために、白血病などで使用される卵巣毒性が強いシクロホスファミドを選択し、これを様々な濃度(5、10、

20mg/kg)で一定期間投与した後、体重増加、卵巣重量、残存卵胞数を評価することによって、投与量を設定する。

(2) 「癌化学療法ラットモデル」に、これまで卵巣保護作用が数多く報告されているGnRHアナログ(30 μ g/kg)、そして、様々な濃度のジエノゲスト(1、10、100mg/kg)を併用することによって、卵巣保護作用が見られるかを検討する。

(3) 次世代への影響を調べるために、シクロホスファミド(20mg/kg)にGnRHアナログ(30 μ g/kg)あるいはジエノゲスト(10mg/kg)を併用し、一定期間投与終了後に、交配をかけ、妊娠ラットの生産、死産の状況、出生数や体重、さらに生まれた子供たちの生殖状況を検討する。

4. 研究成果

(1) 「癌化学療法ラットモデル」の作成
シクロホスファミドを投与しないコントロール群と比較し、シクロホスファミド20mg/kg群では、体重増加、卵巣重量、原始卵胞数において、有意な減少を認めた。そのためこの投与量を用いて実験を進めることにした。

(2) ジエノゲストによる卵巣保護作用の証明

シクロホスファミド単独投与群と比較し、体重増加と卵巣重量には有意な改善効果は認めなかったが、GnRHアナログ併用群、更にはジエノゲスト10mg/kg及び100mg/kg併用群において、有意に原始卵胞が保たれていた。発育卵胞には差を認めなかった。また、GnRHアナログ併用群と、ジエノゲスト10mg/kg併

用群とでは、両者の間に有意差を認めなかったことから、ジエノゲスト 10mg/kg 併用群は、GnRH アナログと同程度に、癌化学療法から原始卵胞を保護することが出来る可能性が示唆された。

(3) 次世代の生殖に及ぼす影響の検討

シクロホスファミド単独投与群では、妊娠例はあるものの出産には至らず全例死亡した。ジエノゲスト併用群、GnRH アナログ併用群では、3分の2で妊娠、出産となった。つまりコントロール群には及ばないまでも、妊孕性を温存することができると考えられた。そのようにして生まれた第一世代の出生状況を比較してみても、出生数や出生体重には差を認めなかった。さらに我々は、これらの子供たちを成長させ、交配させた後、生まれてきた第二世代の出生状況も比較したが、同様に出生数や出生体重には差を認めなかった。すなわち、ジエノゲスト併用治療は、コントロール群には及ばないものの、妊孕性を温存し、更に次世代への生殖能力をも保護できる可能性が示唆された。

(4) 結論

卵胞数及び実際の妊孕能の結果から、癌化学療法とジエノゲストの併用治療は、コントロール群には及ばないものの、GnRH アナログと同程度に卵巣機能を保護できる可能性が示唆された。さらにジエノゲストは、速やかに卵巣機能を抑制し、重篤な副作用がないことから、これまでのGnRHアナログと比較して、若年女性癌患者の生活の質と癌化学療法の治療効果をより一層重視した治療を提供できるのではないかと考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

津吉 秀昭、折坂 誠、福田 真、服部 克成、Benjamin K. Tsang、吉田 好雄、Protective effect of dienogest on chemotherapy-induced reduced fertility in female rats、Steroids、査読有、93巻、2015、1-7
DOI : 10.1016/j.steroids.2014.10.010

[学会発表](計1件)

津吉 秀昭、若年癌女性における第4世代プロゲステロンを用いた卵巣機能保護の試み、ディナゲスト錠発売6周年記念講演会、2013年10月10日、ユアーズホテル福井(福井県・福井市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津吉 秀昭 (TSUYOSHI, Hideaki)
福井大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 90593864

(3) 連携研究者

折坂 誠 (ORISAKA, Makoto)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 80324143