



Title	アンドロゲンの異常を背景とした肥満に対するオキシトシンを用いた治療アプローチの研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	山本, 祥太
Description	配架番号 : 2880
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16156号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93444
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAMOTO_Syota_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 山 本 祥 太

	主査	教 授	伊 藤 陽 一
審査担当者	副査	教 授	吉 川 雄 朗
	副査	准教授	南 場 研 一

学 位 論 文 題 名

アンドロゲンの異常を背景とした肥満に対するオキシトシンを用いた治療アプローチの研究
(Treatment approaches with oxytocin for obesity due to abnormal testosterone balance)

申請者は、肥満の原因の一つである血清アンドロゲンのバランス異常を取り上げ、その病態として、女性における多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic Ovary Syndrome: PCOS)および男性更年期に着目した。また、抗肥満治療薬の候補として、オキシトシン(oxytocin : OT)を取り上げ、上記の病態の血清アンドロゲン異常の背景に内因性 OT の低下があるのではないかと仮説に基づき、PCOS および男性更年期において内因性 OT が低下しているのではないかと、また、男性更年期に対してアンドロゲンを補充することによって、内因性の OT が上昇するのではないかとすることを検証するためにラットを用いた実験を行った。まず、Wistar 系ラットの雌に対して、ジヒドロテストステロンを充填したシリコンチューブを埋め込むことによって、PCOS モデルラットが作成された(PCOS 群)。作成された PCOS モデルラットでは、PCOS の臨床像と同様に性周期の不規則化、卵巣の多発性嚢胞が観察された。過去報告と同様に、PCOS 群において体重、摂食量、体脂肪量が有意に増加した。血清 OT は PCOS 群において有意に減少した。OT 単回投与を行った場合、PCOS 群においてのみ、夜間投与をした場合に限り摂食量と体重が有意に減少した。OT 反復投与を行った場合、PCOS 群と CON 群いずれにおいても摂食量を低下させたが体重は変化しなかった。次に、Wistar 系ラットの雄の精巣を摘除(Orchidectomy: ORX)することによって、男性更年期ラットモデルが作成された(ORX 群)。同様に、コントロールとして偽手術を行ったラット (CON 群)、ORX 後にテストステロン充填チューブを留置したテストステロン補充療法モデル(ORX-T 群)、ORX 後に空のシリコンチューブを留置した (ORX-non T 群)が作成された。16 週齢の観察の結果、体重と摂食量は ORX 群より CON 群、ORX-non T 群より ORX-T 群で有意に多く、脂肪サイズはそれぞれ ORX 群より CON 群、ORX-non T 群より ORX-T 群において有意に小さかった。食欲抑制因子の mRNA 発現について、ORX-T 群で視床下部の OTR 発現が増加していること、内臓脂肪の adiponectin 発現が上昇していることが明らかとなった。OT 反復投与により、CON 群、ORX 群両方において体重増加と摂食量が抑制され、特に体重増加への影響はテストステロンの存在する CON 群でより大きかった。申請者は以下のように考察した。雌においてはアンドロゲン高値である PCOS モデルラットにおいて血清 OT が低下していることがわかった。PCOS モデルラットに対して夜間 OT 投与をした場合に限り摂食量と体重が有意に減少したことから、OT の不足を夜間に外因的に補うことで、抗肥満作用が得られることがわかった。雄においてはテストステロンが減少すると血清 OT が低下することが示された。OT は男性更年期における抗肥満作用が期待できるほか、テストステロンによる抗肥満作用を補助する役割もあると考えられた。しかし、このよう

に雌と雄においてアンドロゲンと血清 OT の関係が異なる根拠は明らかではなく、エストロゲン、アンドロゲン、OT の分子学的相互作用について検討していくことが望まれる。

審査では、まず副査の吉川教授から、PCOS モデルのデータやテストステロンの増減に関するデータはあるものの、OT に関連するデータや OT 投与後の変化をあらわすデータが少ない。OT を投与したあとの変化について観察する実験は行わなかったのかとの質問があった。申請者は、ご指摘の通りで、本検討では、オキシトシンの単回投与、ないし 1 日 1 回の反復投与しか行っていない。オキシトシンは半減期が非常に短いため、オキシトシン投与後の変化を観察する方法としては慢性投与下の実験を行うとよいと考えられた。具体的には浸透圧ポンプを用いたオキシトシンの慢性投与実験をしたいと考えていたのだが、時間的制約で難しかったと回答した。また、本研究のラットでは雄と雌で肥満のフェノタイプが異なるにもかかわらず一律として肥満で括っている点がわかりづらい。本研究における肥満の定義とは何かとの質問があった。申請者は、本研究では特に、脂肪細胞のサイズが増大したという点に着目をしたと回答した。また、PCOS モデルラットについて、性ホルモンの関与を調べるべきではないかとの指摘があった。申請者は、ご指摘の通り、PCOS は遺伝的要素が絡むなど、実際のホルモン動態はより複雑であると考えられる。本研究のモデルラットは、アロマターゼによりテストステロンがエストロゲンに戻らないようにジヒドロテストステロンを投与しただけという非常に単純なものであり、実際の PCOS の疾患動態をしっかりと反映しているかどうかについては limitation であると考えられると回答した。

次に、副査の南場准教授から、PCOS モデルや、男性更年期モデルラット、テストステロン補充療法モデルラットにおけるアンドロゲン濃度について記録がないが、測定はしていないのかとの質問があった。申請者は、モデルとして適切かどうか重要なデータであり、実験中も測定を試みたのだが、うまく測定ができなかった。そこで、コントロールと比較して体重や摂食量等が変化しているという点を見て、アンドロゲンの効果が反映されているととらえたと回答した。また、OT を明期に投与するか、暗期に投与するかで結果が変わるのはなぜなのかとの質問があった。申請者は、夜行性であるラットは暗期において活動が活発になり、摂食量が多く体重増加も多いとされているためである。そのため食欲を抑制し、脂肪燃焼を促すオキシトシンは暗期に投与するとよりその効果が得られると考えられると回答した。また、PCOS モデルラットにおいて、単回投与では影響があったにもかかわらず、反復投与しても体重に影響を与えなかったのはなぜなのかとの質問があった。申請者は、これまでの報告で、PCOS モデルラットはストレスへの反応が過敏であるとするものがある。また、研究をはじめた頃の手技であり、より強く投与ストレスを与えてしまった可能性があると回答した。

最後に主査の伊藤教授より、分散分析の結果において、誤差の自由度を記載すべきところに合計の自由度を書いてしまっているようである。その自由度を確認すると、1-2 匹データが落ちていないだろうかとの指摘があった。申請者は、論文中には記載できていなかったが、実験中、途中で死亡している個体があった記憶がある。統計処理等について、実験ノートを振り返って確認するとの回答があった。また、明期と暗期の順番で実験を行っているが、もし時期効果がある場合、交絡が起こるため、実験系として明期と暗期の順番を入れ替えたものも行うと、時期効果の影響を調整できたものと思われる。また、3 日間の生理食塩水投与の変化とオキシトシン投与の変化を比較する場合は、対応のあるデータとなるため、対応のある t 検定を行う方が適切であったとの指摘があった。申請者は、適切な解析を実施して、結果が異ならないことを確認し、修正を行うとの回答があった。

論文の記載方法にミスがあったものの、データの提示については分かりやすいものであった。質疑応答も的確に回答されていた。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。