

# 多嚢胞性卵巣症候群におけるビタミンD/ビタミンD受容体遺伝子多型を介した卵成熟制御機構

東邦大学医療センター大森病院 産科婦人科学講座 准教授 太田 邦明

## 要 約

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は生殖年齢女性の10%に認められ、排卵障害により不妊となるばかりでなくメタボリック症候群のリスク因子として重要な疾患である。PCOSの病態形成にはインスリン抵抗性(IR)が重要であるが、近年PCOSとビタミンD(Vit. D)の関連が注目されている。一方で、AGEsは耐糖能障害進展のバイオマーカーであり、その受容体(receptor for AGE, RAGE)を介したAGEs-RAGE系は、栄養環境の悪化により酸化ストレスや慢性炎症を惹起する。近年、Vit.D欠乏を伴う耐糖能障害を合併した不妊症患者に対して、Vit.D投与が妊娠予後を改善させるとの報告があり、AGEs-RAGE系とVit.Dの関連が注目されている。

## 方 法

- ①：ビタミンDとAGEs-RAGEの相関関係：Vit.D不足の不妊症患者70名を対象とした。AGEs、soluble RAGE(sRAGE)、insulinを測定し、Vit.Dと耐糖能障害の相関関係があるか、AGEs-RAGE系がバイオマーカーとして活用できるかスピアマン順位相関分析をした。
- ②：①よりVit.D不足と耐糖能障害が相関し、AGEs-RAGE系がVit.D正常群においてinsulinと同様に耐糖能障害マーカーとして活用可能であることが判明した。そこで、不妊症患者63名とボランティア30名(1回以上の分娩歴ある非妊婦)を対象にAGEs-RAGE系に関連したバイオマーカーの独立因子を探索するため網羅的解析を行った。発現量が高かったsRAGEと既知の不妊症発症に關与する規定因子について多変量解析を行った。
- ③不妊症患者におけるAGEs定量的解析による前方視的検討：②の結果より、AGEs-RAGE系が妊娠能のバイオマーカーになるかを確認するために、不妊症患者74名を対象としAGEsを測定した。AGEsと妊娠率についてt検定を行い、さらに高AGEs群と低AGEs群に分類し、それぞれの群でIVF-ET成績(受精率・良好胚到達率・妊娠率)を前方視的に検討した。

## 結 果

- ①不妊症患者においてビタミンDとインスリン抵抗性は相関関係にある  
InsulinとVit.D( $Rho=-0.73$ )、sRAGEとVit.D( $Rho=-0.32$ )はそれぞれ負の相関を示した。
- ②不妊症患者においてAGEs-RAGE系はバイオマーカーとなる  
AGEsは測定感度以下であったが、組織中のRAGEを反映するsRAGEは不妊症群で有意に増加した。不妊症群においてsRAGEとinsulin( $Rho=0.36$ )、PAI-1( $Rho=0.33$ )、子宮動脈血流抵抗指数(Ut-RI) ( $Rho=0.53$ )、Th1/Th2比( $Rho=0.38$ )は正相関を示した。さらに多変量解析では不妊症群においてUt-RI ( $\beta=0.375$ ,  $p<0.0001$ )、Th1/Th2比 ( $\beta=0.357$ ,  $p<0.001$ )、PAI-1 ( $\beta=0.29$ ,  $p<0.005$ )およびinsulin ( $\beta=0.219$ ,  $p=0.03$ )がsRAGEの関連因子として抽出された。
- ③不妊症患者においてAGEは妊娠予後に寄与する

## 考 察

妊娠例では非妊娠例と比較してAGEsは有意に低値であることが確認された ( $P<0.05$ )。高AGEs群と低AGEs群の両群間では受精率や良好胚到達率に有意な差はなかった。

以上より、AGEs-RAGE系が不妊・不妊症の診療における新規の耐糖能障害バイオマーカーである可能性が示唆された。