




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲) 乙	氏名	菅野 晃輔	
学位論文名	Association Between <i>KRAS</i> and <i>PIK3CA</i> Mutations and Progesterone Resistance in Endometriotic Epithelial Cell Line		
学位論文審査委員	主査	藤谷 昌司	
	副査	金崎 啓造	印 
	副査	鈴木 律朗	印 

論文審査の結果の要旨

子宮内膜症は月経困難症や、それに伴う疼痛を引き起こし、若年女性のQOLを著しく損なう疾患として着目されている。主な薬物治療として、プロゲステロンの類似物質であるプロゲスチン製剤が用いられるが、それに対する抵抗性が認められる場合があり、臨床上問題となる。そのメカニズムとして、子宮内膜症は良性疾患であるものの、その上皮細胞には*KRAS*や*PIK3CA*遺伝子変異など、がん関連遺伝子変異が一定の頻度で認められることが分かっている。そこで本研究では、これらの遺伝子変異がプロゲスチン抵抗性にどのように関与するかについて検討した。

子宮内膜症患者由来の子宮内膜上皮を特異的に分離したのち、細胞をCyclinD1/CDK4および、hTERTの過剰発現で不死化した細胞株を用いた。まずプロゲステロン受容体を再発現させ、*KRAS*あるいは*PIK3CA*遺伝子変異を導入した。そして、プロゲスチンを2種類投与した上で、細胞増殖能、遊走能、浸潤能を評価した。また疼痛や炎症に関わる*Cox-2*、*mPGES-1*、*IL-6*、*MCP-1*、*VEGF*、*CYP19A1*の遺伝子発現をリアルタイム定量的PCRで確認した。多くのパラメーターが遺伝子変異導入群でもプロゲスチン感受性を示したが、PGE2産生に関わる*Cox-2*、*mPGES-1*遺伝子発現のみ*KRAS*遺伝子変異群でプロゲスチン抵抗性を示すことを見いだした。PGE2は炎症・疼痛に重要な役割を果たしており、子宮内膜症に伴う疼痛に関して、*KRAS*遺伝子変異がプロゲスチン抵抗性に関与している可能性が示された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、子宮内膜症におけるプロゲスチン抵抗性メカニズムの解明を目指して、*KRAS*および*PIK3CA*の遺伝子変異に着目して研究を行った。用いた患者由来の細胞株はこれまでの研究成果を十分に生かしたものであった。また、得られた成果により、日常診療における臨床的疑問を解決に導く可能性がある研究成果であると考えられた。審査中の応答においても関連知識も十分豊富であり、学位授与に値すると判断した。(主査 藤谷 昌司)

申請者は若年女性における健康上の重要課題である子宮内膜症を研究題材とした。多くの症例がプロゲスチン抵抗性を有しており、その分子機序探索の中でがん関連遺伝子(*KRAS*、*PIK3CA*)変異の意義に注目した。これらの遺伝子変異を誘導した細胞株において、PGE2産生に寄与する遺伝子群がプロゲスチンにより抑制されないことを見出し、がん関連遺伝子変異がプロゲスチン抵抗性の候補機序と考えられた。関連知識も豊富であり、学位授与に値すると判断される。(副査 金崎 啓造)

本論文で申請者は、子宮内膜症の不死化細胞株に変異*KRAS*および変異*PIK3CA*遺伝子を導入し、細胞増殖能、遊走能、各種遺伝子発現を解析した。プロゲスチン添加で細胞増殖能および遊走能は抑制されたが、*COX2*、*mPEGS-1*といった炎症関連遺伝子の発現は抑制されなかった。同じ炎症関連遺伝子でも、*IL-6*等の遺伝子発現は抑制された。この現象は婦人科臨床において経験される、子宮内膜症患者がプロゲスチン投与で内膜症は抑制されるものの痛みは改善しない現象を再現できている可能性があり、学術的価値が認められる。学位授与にふさわしい研究成果であり、質疑応答での関連知識も豊富であった。以上より、申請者は学位授与に値すると判断した。(副査 鈴木 律朗)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。