

氏名	HOSSAIN MOHAMMAD MAHMUD		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	甲第580号		
学位授与年月日	令和3年12月24日		
審査委員	主査 教授	管野 貴浩	
	副査 教授	松崎 有未	
	副査 准教授	飯笹 典久	

論文審査の結果の要旨

子宮内膜症は月経困難症や不妊症の原因となる多くの女性を悩ます婦人科疾患である。さらに近年、子宮内膜症の上皮細胞にKRASやPIK3CA等のがん遺伝子の機能獲得型の変異が存在することが報告された。しかしその機能的な意義は不明であり、学位申請者らは子宮内膜症に存在するがん遺伝子変異の生物学的意義を検討するために子宮内膜症のin vitro実験モデルの構築を試みた。手術検体から回収、純化した正常子宮内膜症上皮細胞にhTERT、Cyclin D1、CDK4をレンチウイルスベクターにて遺伝子導入し、不死化細胞HMOsisEC10を樹立した。さらにHMOsisEC10細胞にOncogenic変異を有するKRASまたはPIK3CAを遺伝子導入し、それぞれHMOsisEC10-KRAS、HMOsisEC10-PIK3CA細胞を樹立した。機能解析では、HMOsisEC10-KRAS/HMOsisEC10-PIK3CA細胞はHMOsisEC10細胞に比べて細胞増殖能、浸潤能、遊走能が有意に亢進していた。増殖、遊走、浸潤能亢進の分子機構を解析するために網羅的遺伝子発現解析を施行した結果、HMOsisEC10-KRAS/HMOsisEC10-PIK3CAに共通する増殖、遊走、浸潤signatureを同定した。このsignatureのうち、最も遺伝子発現レベルが高かったLOX、PTX3に焦点を絞りsiRNAを用いた阻害実験を行った。その結果、LOX、PTX3のノックダウンでHMOsisEC10-KRAS/HMOsisEC10-PIK3CA細胞の増殖、浸潤、遊走能はいずれも有意に抑制された。以上の結果から、KRASやPIK3CA等のがん遺伝子変異を有する子宮内膜症は臨床的に増殖、浸潤等アグレッシブな特徴を示す可能性が示唆された。さらに、これらの子宮内膜症には、今後LOX、PTX3阻害剤が有効な新規治療法となり得る可能性が示された。

以上より、In vitro子宮内膜症モデルを駆使した癌遺伝子変異を有する子宮内膜症の機能を解析し、新たな治療法への発展を有する優れた研究成果であり、博士（医学）の学位授与に値すると判断した。