

氏 名	菅野 晃輔
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第664号
学位授与年月日	令和7年3月19日
審 査 委 員	主査 教授 藤谷 昌司
	副査 教授 金崎 啓造
	副査 教授 鈴木 律朗

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。