







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第 580 号	氏 名	平 川 東望子
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	小 林 隆 志	
	副査氏名	宮 本 伸 二	
	副査氏名	松 尾 哲 孝	
論文題目 miR-503, a microRNA Epigenetically Repressed in Endometriosis, Induces Apoptosis and Cell-cycle Arrest and Inhibits Cell Proliferation, Angiogenesis, and Contractility of Human Ovarian Endometriotic Stromal Cells (子宮内膜症においてエピジェネティクスにより発現が抑制されている miR-503 は、子宮内膜症間質細胞に対してアポトーシス促進、細胞周期停止、細胞増殖抑制、血管新生抑制、収縮能抑制に働く)			
論文掲載雑誌名 Human Reproduction			
論文要旨 子宮内膜症は生殖年齢の女性の 3-10%に発症するエストロゲン依存性の良性疾患であるが、現行の薬物療法は副作用や高い再発率が問題となっている。近年、DNA メチル化、アセチル化などのエピジェネティック異常が、子宮内膜症の発症に大きく関与していることが報告されている。本研究は、エピジェネティクス機構のひとつとして知られている microRNA (miRNA)に着目し、子宮内膜症間質細胞と正常子宮内膜間質細胞の間で miRNA microarray を用いた網羅的 miRNA 発現解析を行い、子宮内膜症間質細胞において発現が低下する miRNA として抽出された miR-503 について子宮内膜症の病態形成との関連を解析したものである。 子宮内膜症患者および子宮摘出手術患者から子宮内膜症間質細胞と正常子宮内膜間質細胞を分離・培養し、RNA を抽出して miRNA microarray 解析を行った。子宮内膜症間質細胞における miR-503 の発現レベルの低下は定量的 RT-PCR 法によって確認された。一方、miR-503 を子宮内膜症間質細胞に強制発現させると、サイクリン D1 の発現が低下し細胞周期が G0/G1 期のものが増加して細胞増殖が抑制された。また、Caspase が活性化して Bcl-2 遺伝子の発現が低下しアポトーシスが促進した。さらに、正常子宮内膜間質細胞に比べ子宮内膜症間質細胞で RhoA, ROCK1/2 の発現が減少し、細胞外マトリックス収縮能が抑制されていることが確認された。子宮内膜症間質細胞では、miR-503 遺伝子プロモーター領域が高メチル化されているおり、5-aza-2'-deoxycytidine による脱メチル化処理で、子宮内膜症間質細胞における miR-503 の発現レベルは回復することが示された。以上により、子宮内膜症間質細胞における miR-503 の発現低下が子宮内膜症に特徴的な形質の獲得に関与していることが示唆された。 本研究は、miR-503 のエピジェネティック制御による子宮内膜症の病態形成を示したものであり、メチル化制御による新たな子宮内膜症の治療法の確立に資する重要な基盤的研究である。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判断した。			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第580号	氏名	平川 東望子
審査委員会委員	主査氏名	小林 隆志	
	副査氏名	宮本 伸二	
	副査氏名	松尾 哲孝	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 子宮内膜症に対するエストロゲンの作用機序について、どのようなことが知られているか。 2. 子宮内膜症発症に関与している因子にはどのようなものがあるのか。免疫学的要因は何か。 3. アポトーシスのコントロールが100%とは何を示しているのか。 (細胞がすべてアポトーシスなのか?) 4. 子宮内膜症細胞と正常細胞においてアポトーシスや細胞増殖に差は見られたか。 5. 血管新生抑制効果に関与する培養上清中に存在する因子には、何が考えられるか。 6. 細胞の収縮実験において、細胞数の変化は認められたか。 7. 脱メチル化した場合においても、miR-503の強制発現と同じような現象は認められたか。 8. miR-503と同様に発現が低下した7種類のmiRNAの発現制御領域に共通点は見られたか。 9. miR-503は子宮以外にどのような組織で発現しているのか。 10. DNAメチル化解析法にはどのような方法があるか。 11. DNAメチル化に関わる酵素にはどのようなものが知られているか。 12. 実験に使用した子宮内膜細胞は、不死化させたものなのか。 13. 子宮内膜症は単に正常な子宮内膜の異所性の増殖ではなく、細胞の性質が異なることが示されたが、腹腔内で形質を獲得したと考えられるのか。 14. 卵巣チョコレート嚢胞と卵巣出血は同じものなのか。シスト中の液体は古い血液なのか。 15. 図中グラフのコントロールを100%と表したときのエラーバーは適切であるか。どのような統計解析を行ったのか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。