

## 審査の結果の要旨

有本 貴英

本研究は子宮内膜症の発生機序や遺伝子レベルの背景を解明し、分子標的治療の候補遺伝子やマーカーとなる遺伝子を同定するため、23,040 遺伝子より構成される cDNA マイクロアレイを用いて、卵巣子宮内膜症性嚢胞における遺伝子発現プロファイルの作成を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 卵巣子宮内膜症性嚢胞上皮細胞由来の RNA と、正所性子宮内膜由来の RNA を cDNA マイクロアレイ上で競合ハイブリダイゼーションさせた結果、増殖期・分泌期ともに 70%以上の症例で発現上昇している遺伝子を 15 遺伝子（うち EST 2 遺伝子）、増殖期のみ 70%以上の症例で発現上昇している遺伝子を 42 遺伝子（うち EST 15 遺伝子）、分泌期のみ 70%以上の症例で発現上昇している遺伝子を 40 遺伝子（うち EST 10 遺伝子）同定した。一方、増殖期・分泌期ともに 70%以上の症例で発現低下している遺伝子を 337 遺伝子（うち EST164 遺伝子）、増殖期のみ 70%以上の症例で発現低下している遺伝子を 144 遺伝子（うち EST41 遺伝子）、分泌期のみ 70%以上の症例で発現低下している遺伝子を 835 遺伝子（うち EST428 遺伝子）同定した。
2. 子宮内膜症で性周期を問わず発現上昇している遺伝子のうち代表的な 10 遺伝子について、G3PDH をコントロールとして半定量的 RT-PCR を行ったところ、ほとんどの症例において子宮内膜症で発現上昇を認め、マイクロアレイのデータと一致することを確認した。
3. 増殖期のみあるいは分泌期のみで発現上昇している遺伝子のほとんどは、もう一方の性周期でも、70%の症例には満たないものの発現上昇が認められた。
4. 子宮内膜症で発現上昇している遺伝子の中に、HLA 抗原や補体といった免疫系のもの、補体や ALOX5AP といった炎症と関連するものが多く認められた。一方癌抑制遺伝子である TP53 や TP53BP2、またアポトーシスに関連する遺伝子である GADD34、GADD45A、GADD45B、PIG11 の発現が子宮内膜症では低下しており、子宮内膜症の類腫瘍的性格に関与している可能性が

示唆された。

以上、本論文は卵巣子宮内膜症性嚢胞において、cDNA マイクロアレイを用いて得られた遺伝子発現プロファイルの解析から、子宮内膜症で発現上昇・低下している遺伝子群を網羅的に明らかにした。本研究はこれまでほとんど明らかになっていない、子宮内膜症の発生・進展に関与する遺伝子のネットワークの解明と、子宮内膜症の新たな診断・治療法のための分子標的遺伝子の同定に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。