

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 片 岡 恒

主論文 1 編

Peroxisome-proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ -mediated pathway as a possible therapeutic target in endometriosis.

Human Reproduction 34;1019-1029, 2019

## 審 査 結 果 の 要 旨

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )は様々な核内受容体と共役し、エネルギー産生やステロイド代謝などに関わる多くの遺伝子発現を制御する。子宮内膜症の詳細な病因は明らかではないが、局所のエストロゲン産生、細胞増殖、局所の炎症、抗アポトーシスなどの因子がその進展や増悪に関係する。申請者らは PGC-1 $\alpha$  が子宮内膜症において aromatase の発現を誘導し、局所のエストロゲン産生に寄与することを明らかにした。そこで申請者は PGC-1 $\alpha$  の病態形成に関与するその他の因子への影響を明らかにし、PGC-1 $\alpha$  を介する系が治療ターゲットとして有用であるかどうかについて検討した。

子宮内膜症卵巣嚢胞 (OE), 子宮内膜症/非子宮内膜症患者の子宮内膜 (EE/NE)より間質細胞 (SCs)を分離し、初代培養した。WST-8 assay では、PGC-1 $\alpha$  を強発現した OESCs で細胞増殖は有意に増加したが NESCs では変化しなかった ( $p < 0.05$ )。PGC-1 $\alpha$  に対する siRNA を用いてその knockdown 効果を検討すると、OESCs では細胞増殖が有意に抑制されたが NESCs では変化を認めなかった ( $p < 0.05$ )。ChIP assay から PGC-1 $\alpha$  が 5'-AGGTCA-3'配列領域に結合することを見出し、同領域を含む luciferase reporter assay system を構築し、PGC-1 $\alpha$  に対する転写活性抑制化合物の検索を行った。そのうち、HX531 (RXR $\alpha$  antagonist)が OESCs において PGC-1 $\alpha$  に対する転写阻害効果を示した。免疫組織化学染色では、RXR $\alpha$  は子宮内膜症組織では正常子宮内膜と比べて核内だけでなく細胞質においても有意に高発現していた ( $p < 0.01$ )。HX531 は OESCs において PGC-1 $\alpha$  による細胞増殖を抑制したが、NESCs では変化を認めなかった ( $p < 0.05$ )。また、HX531 は PGC-1 $\alpha$  が誘導した aromatase 発現を有意に抑制した ( $p < 0.05$ )。さらに、Exon I specific RT-PCR により HX531 は PGC-1 $\alpha$  が誘導する aromatase promoter I.3 と II の転写活性を抑制することで aromatase 発現を調節していた。また、PGC-1 $\alpha$  は子宮内膜症における重要な炎症性サイトカインである IL-6 および IL-8 の発現を促進し、HX531 は PGC-1 $\alpha$  による発現増強を減弱させた ( $p < 0.05$ )。Western blotting では、PGC-1 $\alpha$  が OESCs において I $\kappa$ B のリン酸化を誘導し、HX531 が PGC-1 $\alpha$  によって誘導された I $\kappa$ B のリン酸化を阻害することが示された。real-time RT-PCR による検討では、アポトーシス阻害因子として知られる survivin および XIAP の発現は PGC-1 $\alpha$  の強発現によって促進され ( $p < 0.05$ )、HX531 が survivin の発現促進を抑制したが XIAP への抑制効果は認めなかった ( $p < 0.05$ )。これらの知見より PGC-1 $\alpha$  は子宮内膜症において局所のエストロゲン産生だけでなく、細胞増殖や炎症、アポトーシス抵抗性などに関わり、子宮内膜症の病態形成や維持において中心的な役割を果たすことが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であるが、子宮内膜症の新たな増殖機構を示し、さらに新規治療薬候補化合物を見出した点で、医学上価値ある研究と認める。

令和元年 6 月 20 日

審査委員 教授 八 木 田 和 弘 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊞