

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加藤 奈緒

論 文 題 目

Upregulation of Fibroblast Growth Factors Caused by Heart and Neural Crest Derivatives Expressed 2 Suppression in Endometriotic Cells: A Possible Therapeutic Target in Endometriosis

(子宮内膜症細胞における HAND2 抑制による FGFs 亢進を標的とした子宮内膜症治療の可能性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

委員

後藤 百万



名古屋大学教授

委員

有馬 寛



名古屋大学教授

指導教授

志川 史隆



論文審査の結果の要旨

別紙1-2

子宮内膜症におけるプロゲステロンへの反応性低下は「プロゲステロン抵抗性」と呼ばれ、子宮内膜症間質細胞の表現形に影響を与える。HAND2は発生過程に重要な転写因子であり、プロゲステロンに誘導され子宮内膜の機能を維持する。本研究では、子宮内膜症病変においてHAND2の発現低下を認め、HAND2抑制によりFGF1、FGF2、FGF9が増加して子宮内膜症間質細胞の遊走能、浸潤能の亢進を促し、FGF受容体拮抗薬によりその効果が抑制されることを確認した。子宮内膜症マウスモデルの結果、FGF受容体拮抗薬の分子機構が子宮内膜症の治療標的となることを支持した。HAND2依存性に制御されるFGFは子宮内膜症の病態進展に関与する主要な因子であり、FGF受容体拮抗薬は子宮内膜症治療薬に結びつく可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. HAND1、HAND2はTWIST1とヘテロダイマーを形成し、心臓や軟骨、神経系の発生に関与し、HAND1は左心室に、HAND2は右心室、血管形成に必須の転写因子である。子宮内膜には主にHAND2が発現しており、HAND2が高メチル化されてHAND2発現が低下することにより子宮内膜癌が進展することが報告されている。
2. FGF受容体拮抗薬であるAZD4547は比較的低用量の投与で*in vitro*における子宮内膜症間質細胞の遊走能、浸潤能を抑制し、同様に子宮内膜症マウスモデルにおける子宮内膜症病変を減少させた。今回の結果では*in vitro*における細胞増殖能の抑制効果はみられなかったため、子宮内膜症治療薬としてAZD4547の効能のさらなる検証が今後の課題と考えられる。
3. 子宮内膜症でHAND2の低下が引き金となったFGF亢進が子宮内膜症の治療標的になり得ることを示すためには、HAND2—FGFの関連をより明確にすることが必要である。子宮内膜症病変においてHAND2発現を誘導することでFGFが低下し、その結果、増殖、遊走、浸潤が抑制されることを示すことができれば、本研究の知見を裏付けるものとなる。HAND2過剰発現安定株を作成中である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	加藤 奈緒
試験担当者	主査	豊岡 伸哉	副査 ₁	後藤 百乃
	副査 ₂	有馬 寛	指導教授	吉川 史隆
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 他疾患におけるHAND2の病態関与について2. 子宮内膜症治療薬の展望について3. HAND2とFGFの関係性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				