

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 GANIEVA Umida

論 文 題 目

Involvement of Transcription Factor 21 in the Pathogenesis of  
Fibrosis in Endometriosis

(子宮内膜症の線維化における Transcription Factor 21 の関与)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

伊藤 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

吉川 史隆 

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

子宮内膜症は、侵襲・生着・増殖・上皮間葉転換などを通して、異所性に子宮内膜組織が形成される良性疾患である。細胞外マトリックスは子宮内膜症において重要な役割を果たし、中でもペリオスチンはその構成における足場として働く。ペリオスチンは炎症により蓄積し、線維化を促進する。一方 transcription factor 21 (TCF21)は、傷害やストレス時にのみ異常に活性化され、細胞増殖や上皮間葉転換に寄与することが知られている。しかし、子宮内膜症における TCF21 とペリオスチンの関連は明らかにされていない。本研究では、TCF21 がペリオスチンを誘導する機序を解明し、子宮内膜症の病態形成への関与を明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TCF21 は non-canonical Wnt 経路や TGF $\beta$ / $\beta$  Catenin 経路を誘導することが報告されており、これらの経路はペリオスチンを誘導するとの別の報告もある。子宮内膜症ではこれらの経路を介して、TCF21 がペリオスチンを誘導している可能性がある。また、TCF21 が直接ペリオスチン発現を誘導している可能性もある。子宮内膜症において TCF21 は、steroidogenic factor-1 や estrogen receptor  $\beta$ プロモーター領域の E box に結合することでこれらの遺伝子発現を誘導することが知られている。一方、ペリオスチンのプロモーター領域には E box が存在しており、まだ明らかにされていないが、TCF21 が直接ペリオスチンのプロモーター領域の E box に結合することで発現誘導している可能性が考えられる。

2. 心筋細胞において、正常時に TCF21 は活性化されておらず、虚血などによる傷害やストレスを受けた時のみ TCF21 は活性化し、増殖・生着・上皮間葉転換に関連する多数の遺伝子発現が誘導されると報告されている。同様なメカニズムが子宮内膜細胞においても考えられる。即ち、何らかの傷害やストレスを受けた子宮内膜細胞において TCF21 が活性化され、その子宮内膜細胞が月経逆流により腹腔内に到達することで異所性に増殖・生着・上皮間葉転換を起こし子宮内膜症が成立すると考えられる。また子宮内膜症との関連は不明だが、胚形成期において sex-determining region-Y は TCF21 のプロモーター領域に結合し TCF21 の発現を誘導することが知られている。

3. Circadian Locomotor Output Cycles Protein Kaput (CLOCK)は、TCF21 と同じく bHLH 転写因子である。bHLH モチーフはループでつながれた 2 本の  $\alpha$ -ヘリックスをもち、典型的な bHLH は E-box と呼ばれるコンセンサス配列 (CANNTG) に結合する。また、CLOCK は炎症性疾患と深く関連することが知られており、CLOCK の異常発現が免疫・神経内分泌応答の機能障害を介して TCF21 と同様に、子宮内膜症の病態形成に寄与していると報告されている。

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	GANIEVA Umida
試験担当者	主査	豊岡 伸哉	副査 <sub>1</sub>	後藤 百子
	副査 <sub>2</sub>	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"> <li>1. TCF21がペリオスチンを誘導する分子メカニズムについて</li> <li>2. TCF21が活性化されるメカニズムについて</li> <li>3. TCF21とE boxが重要とされるCLOCKの関連について</li> </ol>				
<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>				