

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 永井 孝

論 文 題 目

Focal Adhesion Kinase-Mediated Sequences, Including Cell Adhesion, Inflammatory Response, and Fibrosis, as a Therapeutic Target in Endometriosis

(細胞接着、炎症反応、線維化を媒介するフォーカルアドヒージョンキナーゼは子宮内膜症の治療ターゲットになり得る)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

指導教授

梶山 宏明 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





今回、子宮内膜症組織における FAK、MCP-1 の発現の亢進および M2 マクロファージの遊走と TGF- $\beta$ 1 の共局在を確認した。細胞実験の結果、子宮内膜症性間質細胞では MCP-1 の分泌が亢進しており、FAK 阻害剤で抑制された。さらに子宮内膜症性間質細胞と M2 マクロファージの共培養により TGF- $\beta$ 1 産生が亢進し、線維化が誘導されることが確認され、これも FAK 阻害剤で抑制された。子宮内膜症マウスモデルに対して FAK 阻害剤を腹腔内投与することで、子宮内膜症病変数の減少し、子宮内膜症病変の免疫染色でマクロファージの遊走減少と MCP-1、TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA の発現低下が確認された。以上の結果より、FAK が子宮内膜症における治療ターゲットとなる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒトにおける FAK mRNA はすべての臓器で検出されたが、脳、肺で最も高く、胎盤、肝臓、腎臓で低かったと報告されている。
2. ケロイド・肥厚性瘢痕は FAK の活性化が原因となることが報告されている。ケロイド・肥厚性瘢痕と子宮内膜症は炎症と線維化という点で病態が非常に類似しており、本研究は FAK の活性化が子宮内膜症の原因となることを示したが、現在まで両者の関連は報告されていない。
3. 子宮内膜症において FAK と TGF- $\beta$ 1 以外のサイトカインの直接的な関連を示す報告はないが、FAK は様々な細胞活動に関与しており、他疾患の細胞株においては IL-6 産生に関与していると報告されている。子宮内膜症患者の腹腔内においては IL-6 の異常分泌が報告されていて TGF- $\beta$ 1 以外のサイトカイン産生にも関与していることが示唆される。
4. 子宮内膜症間質細胞は筋線維芽細胞に分化することが報告されている。筋線維芽細胞は I 型コラーゲンを始めとした細胞外マトリックスを多量に産生することが明らかとなっていて、これにより FAK の活性化が亢進され、シグナル伝達が促進されると考えられる。本研究では MCP-1 が FAK 経路で分泌され、細胞外マトリックスであるフィブロネクチンにより MCP-1 分泌が亢進することを示した。
5. FAK 阻害剤である Defactinib は卵巣癌および悪性胸膜中皮腫を対象とした経口投与による臨床試験が行われている。有害事象として嘔気、下痢、疲労、呼吸困難、食思不振等が認められたが、深刻な副作用や用量制限毒性はなかったと報告されている。子宮内膜症患者に対して投与する場合も経口投与による治療が想定される。本研究は子宮内膜症発症における一連の流れを解明し、新たな治療対象と成り得る因子の解明に貢献し、新規治療法の可能性を示した。

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	永 井 孝
試験担当者	主査 有馬 寛		副査 <sub>1</sub> 豊岡 伸哉	
	副査 <sub>2</sub> 小寺 泰弘		指導教授 梶山 広明	
(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. ヒトにおけるFAKの臓器別発現の違いについて</li> <li>2. FAKが原因となる他の疾患、子宮内膜症との関連について</li> <li>3. FAKとTGF-<math>\beta</math>1以外のサイトカインの関連について</li> <li>4. 子宮内膜症におけるFAKを活性化させる分子の由来について</li> <li>5. FAK阻害剤を臨床応用した場合の投与方法、副作用について</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>				