

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤野 久仁子	主査 教授 大道 正英 副査 教授 大槻 勝紀 副査 教授 谷川 允彦 副査 教授 森 浩志 副査 教授 勝岡 洋治
主論文題名 Transcriptional Expression of Survivin and its Splice Variants in Endometriosis (子宮内膜症における survivin 遺伝子とその splice variants の発現)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>子宮内膜症は全女性の5-15%に発症する一般的な疾患で、不妊女性の40%を占める。この発生機序は十分には解明されていないが、月経血の逆流移植説や内膜片の脈間移植説などが支持されている。正常な上皮細胞は剥脱するとアポトーシスに陥るが、子宮内膜症では子宮内膜上皮細胞の正常なアポトーシス機構が損なわれ、内膜組織が異所性に増殖するといわれている。</p> <p>survivin は IAP family に属するアポトーシス抑制因子で、胎生期や各種の癌に発現し、成人正常組織ではほとんど検出されないとされていた。しかし、最近の研究では survivin は成人の皮膚、上皮細胞、子宮内膜などの正常組織でも検出されている。さらに子宮内膜症組織でも検出されたという報告もあり、survivin は子宮内膜症組織におけるアポトーシス回避や子宮内膜症の進展に関与する可能性が示唆されている。</p> <p>また survivin 遺伝子は同じ部位から2種類の splice variants (survivin-2B, survivin-ΔEX3)が転写されている。survivin-2B の抗アポトーシス作用は survivin に比べ減弱しており、survivin-ΔEX3 では抗アポトーシス作用が残されている。脳腫瘍や腎腫瘍における survivin とその splice variants の遺伝子発現パターンは、過去に報告されているが、子宮内膜におけるこれらの発現パターンは解明されていない。今回異所性内膜と正所性内膜における survivin および survivin-2B, survivin-ΔEX3 遺伝子発現を定量的に解析し、子宮内膜症の病態におけるこれらの生物学的意義について検討した。</p> <p>《方法》</p> <p>対象は、1999年12月から2002年2月までの期間に、子宮内膜症あるいは良性婦人科疾患の診断で手術を施行した58例である。子宮内膜症患者42例(group A)から卵巣チョコレート嚢胞24、赤色腹膜病変16、黒色腹膜病変16、正所性内膜13検体を、非内膜症患者16例(group B)から正所性内膜16検体を同意の下に採取した。採取した検体から常法により total RNA を抽出し、random primer 法により合成した cDNA を鋳型にして Real-Time PCR 法 (Roche, LightCycler) により survivin、survivin-2B、survivin-ΔEX3 遺伝子発現レベルを測定した。内部標準としては β-actin 遺伝子を用いた。また、各遺伝子の PCR 産物を抽出し、市販の vector に ligation し、大腸菌 JM109 で subcloning 後再抽出、精製し、その希釈勾配から標準曲線を作成した。</p>	

《成績》

1、各病変の遺伝子発現

正所性内膜における survivin 遺伝子発現は、group A、B で差はなく、異所性内膜における survivin 遺伝子発現は group A、B の正所性内膜と比較して有意に高かった。正所性内膜、異所性内膜ともに、月経周期による survivin 遺伝子発現の差は認められなかった。

survivin-2B、survivin- Δ EX3 遺伝子発現は正所性内膜、異所性内膜ともにわずかであり、異所性内膜における survivin-2B、survivin- Δ EX3 遺伝子発現は group A、B の正所性内膜と同等であった。また survivin 遺伝子発現と同様に、月経周期による survivin-2B、survivin- Δ EX3 遺伝子発現の差は認められなかった。

異所性内膜の中でさらに腹膜病変を検討したところ、赤色腹膜病変における survivin 遺伝子発現は黒色腹膜病変と比較して有意に高かった。survivin-2B、survivin- Δ EX3 遺伝子発現は赤色腹膜病変と黒色腹膜病変で差はなかった。また腹膜病変における survivin 遺伝子発現は、survivin-2B、survivin- Δ EX3 遺伝子発現より有意に高かった。

2、splice variants の発現パターン

異所性内膜における survivin-2B/survivin の比は group A、B の正所性内膜と同等であったが、異所性内膜における survivin- Δ EX3/survivin の比は group A、B の正所性内膜と比較し、有意に高かった。

《結論》

子宮内膜症の存在、進展には survivin および survivin- Δ EX3 遺伝子が関与する可能性が考えられた。特に赤色腹膜病変の発現には survivin によるアポトーシス抑制機構が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	藤野 久仁子
論文審査担当者		主 査 教授 大 道 正 英 副 査 教授 大 槻 勝 紀 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 森 浩 志 副 査 教授 勝 岡 洋 治	
主論文題名 Transcriptional Expression of Survivin and its Splice Variants in Endometriosis (子宮内膜症における survivin 遺伝子とその splice variants の発現)			
論文審査結果の要旨			
<p>survivin は子宮内膜症組織におけるアポトーシス回避や子宮内膜症の進展に関与する可能性が示唆されているが、survivin 遺伝子の 2 種類の splice variants (survivin-2B、survivin-ΔEX3)の子宮内膜におけるこれらの発現パターンは未だ解明されていない。</p> <p>申請者らは子宮内膜症患者の卵巣チョコレート嚢胞 24、赤色腹膜病変 16、黒色腹膜病変 16、正所性内膜 13 検体と、非内膜症患者の正所性内膜 16 検体における survivin、survivin-2B、survivin-ΔEX3 遺伝子発現レベルを Real-Time PCR 法 (Roche, LightCycler) により定量的に解析し、子宮内膜症の病態におけるこれらの生物学的意義を検討した。異所性内膜における survivin 遺伝子発現は正所性内膜と比較して高かったが survivin-2B、survivin-ΔEX3 遺伝子発現においては正所性内膜と同等であった。また腹膜病変に関して、survivin 遺伝子発現は survivin-2B、survivin-ΔEX3 遺伝子発現より高く、赤色腹膜病変における survivin 遺伝子発現は黒色腹膜病変と比較して有意に高かった。survivin-2B、survivin-ΔEX3 遺伝子発現は赤色腹膜病変と黒色腹膜病変で差はなかった。以上の結果では、splice variants 遺伝子発現は、正所性内膜と異所性内膜の間で差はなかったが、これらの発現パターンを survivin-ΔEX3/survivin の比で検討したところ、異所性内膜は正所性内膜と比較し有意に高かった。一方で、異所性内膜における survivin-2B/survivin の比は正所性内膜と同等であった。</p> <p>本研究により、子宮内膜症の存在、進展には survivin および survivin-ΔEX3 遺伝子が関与する可能性が考えられた。特に赤色腹膜病変の発現には survivin によるアポトーシス抑制機構が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。これらの知見は、子宮内膜症におけるアポトーシス機構の解明や分子標的治療の進展に貢献するものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Molecular Human Reproduction , 2006 (in press)</p>			