

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 三原 由実子

〔題名〕

An Integrated Genomic Approach Identifies HOXC8 as an Upstream Regulator in Ovarian Endometrioma

(ゲノム統合解析による卵巣チョコレート嚢胞の上流制御遺伝子としてのHOXC8の同定)

〔要旨〕

(目的) 卵巣チョコレート嚢胞の発症と病因に関与する上流制御因子 (upstream regulators; URs) を同定する。

(方法) 我々は近年、transcriptomeと遺伝子発現制御ネットワークを組み合わせて、細胞機能のURsを同定する解析 (SMITE) を開発した。本研究では、①卵巣チョコレート嚢胞の間質細胞 (ovESC) および正所性の子宮内膜間質細胞 (euESC) のtranscriptomeデータと、遺伝子発現制御ネットワークデータを用いてSMITEを行った。②SMITEで同定されたURsが妥当であるかを確認するために、Boolean network simulationを行った。URsの異常な発現状態を正常化することで、ovESCの遺伝子発現プロファイルeuESCのプロファイルに復元できるかどうか、コンピュータを用いてsimulationすることで確認した。③同定されたURsの機能を調べるため、同遺伝子を過剰発現するeuESCを樹立し細胞機能とtranscriptomeの解析を行った。

(結果) SMITEにより、12遺伝子を卵巣チョコレート嚢胞のURsとして同定した。Boolean network simulationにより、これら12遺伝子すべてがURsとして妥当であることを確認した。URsの一つであるHOXC8に着目した。HOXC8を過剰発現させたeuESC (HOXC8-euESC) では、細胞増殖、遊走、線維化能が有意に亢進した。HOXC8-euESCのtranscriptomeでは、TGFBシグナル経路の遺伝子の発現が有意に変化しており、また、TGFB経路の活性化マーカーであるリン酸化SMAD2/SMAD3の蛋白発現が増加した。HOXC8によって亢進した線維化能は、TGFB受容体I型キナーゼの選択的阻害剤により有意に阻害された。HOXC8が実際にovESCで発現が亢進していることをqRT-PCRで確認した。

(結論) ゲノム統合解析により卵巣チョコレート嚢胞のURとしてHOXC8を同定した。卵巣チョコレート嚢胞の特徴的な病態である細胞増殖、遊走、および線維化は、HOXC8-TGFBシグナル経路により誘導された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和3年2月19日

| | | | |
|--|------------|-------|--------|
| 報告番号 | 甲 第 1610 号 | 氏 名 | 三原 由実子 |
| 論文審査担当者 | 主査教授 | 谷澤 幸生 | |
| | 副査教授 | 伊藤 浩史 | |
| | 副査教授 | 杉野 法広 | |
| 学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) | | | |
| An Integrated Genomic Approach Identifies HOXC8 as an Upstream Regulator in Ovarian Endometrioma (ゲノム統合解析による卵巣チョコレート嚢胞の上流制御遺伝子としてのHOXC8の同定) | | | |
| 学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) | | | |
| An Integrated Genomic Approach Identifies HOXC8 as an Upstream Regulator in Ovarian Endometrioma (ゲノム統合解析による卵巣チョコレート嚢胞の上流制御遺伝子としてのHOXC8の同定) | | | |
| 掲載雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 第105巻 第2号 P.1 ~ 6 (2020年12月掲載) | | | |
| (論文審査の要旨) | | | |
| (目的) 卵巣チョコレート嚢胞の病因と発症に関与する上流制御因子 (upstream regulators; URs) を同定する。 | | | |
| (方法) 我々は近年、transcriptome と遺伝子発現制御ネットワークを組み合わせて、細胞機能の URs を同定する解析 (SMITE) を開発した。本研究では、①当研究室で明らかにした卵巣チョコレート嚢胞の間質細胞 (ovESCs) および正常性の子宮内膜間質細胞 (euESCs) の transcriptome データと、公的データベースから入手した遺伝子発現制御ネットワークデータを用いて SMITE を行った。②SMITE で同定された URs が妥当であるかを確認するために、Boolean network simulation を行った。URs の異常な発現状態を正常化することで、ovESCs の遺伝子発現プロファイル euESCs のプロファイルに復元できるかどうかをコンピュータを用いて simulation することで確認した。③同定された URs の機能を調べるため、同遺伝子を過剰発現する euESCs を樹立し、細胞機能と transcriptome の解析を行った。 | | | |
| (結果) SMITE により、12 遺伝子を卵巣チョコレート嚢胞の URs として同定した。Boolean network simulation により、これら 12 遺伝子すべてが URs として妥当であることを確認した。URs の一つである HOXC8 に着目した。HOXC8 を過剰発現させた euESCs (HOXC8-euESCs) では、細胞増殖、遊走、線維化能が有意に亢進した。HOXC8-euESCs の transcriptome では、TGFβ シグナル経路の遺伝子の発現が有意に変化しており、また、同経路の活性化マーカーであるリン酸化 SMAD2/SMAD3 の発現が蛋白レベルで増加した。HOXC8 によって亢進した線維化能は、TGFβ 受容体 I 型キナーゼの選択的阻害剤 (E-616452) により有意に阻害された。HOXC8 が実際に ovESCs で発現が亢進していることを qRT-PCR で確認した。 | | | |
| (結論) ゲノム統合解析により卵巣チョコレート嚢胞の UR として HOXC8 を同定した。細胞増殖、遊走、および線維化を含む卵巣チョコレート嚢胞の特徴的な細胞機能は、HOXC8 及び HOXC8 によって活性化された TGFβ シグナル経路により誘導された。 | | | |
| 本研究成果は、子宮内膜症の発症・進展のメカニズムの一部を明らかにしたものであり、また将来的に新規の分子標的治療に繋がるものでもあり、学位論文として価値あるものと認めた。 | | | |