

氏 名	VU THUY HA
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7237 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B could be a new potential therapeutic target in endometriosis (Apolipoprotein-B mRNA-editing complex 3B は子宮内膜症における新たな治療標的となる可能性がある)
論文審査委員	教授 中山雅敬 教授 松川昭博 教授 柳井広之

学位論文内容の要旨

Objective: We investigated key regulatory molecules involved in the pathogenesis of endometriosis, focusing on RNA-level mechanisms. Specifically, this study examined the role of Apolipoprotein-B mRNA-editing enzyme catalytic subunit 3B (APOBEC3B) in relation to hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), Kirsten rat sarcoma virus (KRAS), and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA). Additionally, we explored the effects of APOBEC3B knockdown in the human endometriotic cell line 12Z, emphasizing its potential as a therapeutic target for endometriosis.

Methods: The expressions of APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA were analyzed in endometriotic lesions and compared with a control group using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Additionally, functional assays using the immortalized human endometriotic cell line (12Z) were performed to assess apoptosis, cell proliferation, invasion, migration, and apoptosis pathway-related factors after APOBEC3B knockdown.

Results: APOBEC3B, HIF-1 α , KRAS, and PIK3CA expressions were significantly elevated in endometriosis patients compared to the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.029$, $p = 0.001$, respectively). APOBEC3B knockdown led to an increase in apoptosis by 28.03% and 22.27% compared to the mock and control siRNA groups, respectively. Additionally, APOBEC3B knockdown reduced PIK3CA expression and elevated Caspase 8 expression, indicating its involvement in the regulation of apoptosis. Furthermore, APOBEC3B knockdown significantly suppressed cell proliferation, invasion, and migration in comparison to both mock and control siRNA groups. (Cell proliferation: mock $p < 0.001$, control siRNA $p = 0.049$; Cell invasion: mock $p < 0.001$, control siRNA $p = 0.029$; Cell migration: mock $p = 0.004$, control siRNA $p = 0.014$).

Conclusions: APOBEC3B is upregulated in endometriosis, and APOBEC3B knockdown could be a new potential therapeutic target for endometriosis.

論文審査結果の要旨

子宮内膜症は子宮内膜が子宮の内膜以外の部位に発生する疾患で、20-30 歳の女性に発症することが多く、発症の原因の詳細は不明である。こういった背景の中申請者は、分子レベルで発症のメカニズムを明らかにすることを目的とし、特に APOBEC3B、HIF-1 α 、KRAS、及び PIK3CA 遺伝子の発現に着目して解析を行なった。結果、これらの遺伝子の発現は子宮内膜症患者で有意に上昇していることを確認した。次に子宮内膜症由来の培養細胞である 12Z 細胞株を利用してこれらの遺伝子の機能解析を行なった。siRNA を用い、APOBEC3B、HIF-1 α 、KRAS、及び PIK3CA 遺伝子の発現を抑制することで、これらが細胞増殖、細胞浸潤、細胞遊走において重要な役割を担っていることを明らかにした。これらの知見は子宮内膜症を発症するメカニズムについて重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める