

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 北井 啓己

論 文 題 目

Systematic characterization of seed overlap microRNA
cotargeting associated with lupus pathogenesis

(重複するシード配列を有する二つのマイクロ RNA による
遺伝子制御機構の全身性エリテマトーデスにおける役割と体系的解析)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 秋山 真志
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

委員 菅波 孝祥
名古屋大学教授

指導教授 丸山 彰一

論文審査の結果の要旨

今回、SLE モデルマウスの pDC において、miR-128 と miR-148a が共に発現低下し、それが KLF4 を介して TLR7 による炎症反応を増強するというフィードバックループが存在することが明らかになった。さらに統合的 bioinformatics を用いることで、seed overlap cotargeting という複数の miRNA による制御様式が明らかにされ、さらには、保存度が高い標的部位において、進化的な保存様式が異なる 2 つの主要なグループが系統的に同定されたことにより miRNA の標的部位の進化的特徴との関係性が明らかにされた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では、IMQ モデルマウスにおける pDC において、miR-128、miR-148 の発現低下に伴う KLF4 を介した炎症反応増強のフィードバックの存在を示した。この他にも、miR-128・miR-148a は、血管内皮細胞において、共に酸化ストレスに対し保護的に作用する転写因子である NRF2 により制御される報告があり、また NRF2 の発現低下が SLE の病態悪化に寄与するという報告も認める。以上から、KLF4 のみならず、NRF2 など炎症を制御する他の分子の関与の可能性も考えられる。
2. neighborhood cotargeting は複数の miRNA により相乗的に発現抑制をすることから、より標的遺伝子の発現量に影響を与えると考えられており、また今回 seed overlap cotargeting はハプロ不全遺伝子を制御する確率が高いことが示された、よってこれら複数の miRNA による制御様式は、表現型の変化させることにつながりやすいことが示唆され、その生物学的な重要性から選択的に保存されてきた可能性が考えられる。またこの二つの制御様式が高度に保存されていたことから、複数の進化的シナリオが異なる制御システムを介して miRNA による遺伝子制御ネットワークを安定化させている可能性が示唆される。
3. 一つの miRNA が標的とする mRNA は多数存在し、また、細胞種によって定常状態における miRNA の発現量は異なる。すなわち、炎症機序や細胞により miRNA の発現変化の影響が変わるため、それぞれの miRNA の果たす役割は変わることが想定される。実際に、miR-128・miR-148a とともに、単独では細胞種や疾患モデルにより炎症反応を改善させる報告もあれば、逆に悪化させる報告も認める。本研究における、複数の miRNA による制御の観点からは、炎症反応における miRNA の役割を理解するうえでも重要であると考えられる。

本研究は、SLE における病態機序の一部を明らかにするとともに、複数の miRNA による制御様式の多様性と、その標的部位への進化的変遷に重要な知見を提供した。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	北井 啓己
試験担当者	主査 秋山 真志		副査 ₁ 岡島 徹也	
	副査 ₂ 菅波 孝祥		指導教授 丸山 彰一	
(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">1. SLEの機序におけるKLF4以外の他の分子の関与の可能性。2. seed overlap cotargetingおよびneighborhood cotargetingの保存度が高いことに対する進化的意義。3. SLEのみならず、一般的な炎症に対するmiRNAにおける役割。 <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、腎臓内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>				