

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 上松 泰明

論 文 題 目


MicroRNA-mediated Th2 bias in methimazole-induced acute liver injury in mice

(メチマゾール誘導性マウス肝障害において T helper 2 型免疫応答に
関与する miRNA)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

加藤 昌志 

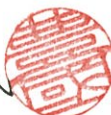
名古屋大学教授

委員

山田 清文 


名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

横井 毅 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2





メチマゾール (MTZ) は抗甲状腺薬として広く用いられ、ヒトで稀に肝障害を起こすことが知られている。マウスに MTZ を投与すると肝障害が惹起され、T helper (Th) 2 型免疫応答がその発症に関与していることが報告されている。本研究では当該動物モデルを用いて Th2 型免疫応答に関与する miRNA について検討した。その結果、miR-29b-1-5p 及び miR-449a-5p が Th2 抑制因子である SRY-related HMG-box 4 (SOX4) 及び Lymphoid enhancer factor-1 (LEF1) の発現を負に制御し、MTZ 誘導性肝障害における Th2 型免疫応答に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、その経時変化から、これらの因子の変動が本病態の特異的な予測マーカー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. MTZ の他に、ジクロキサシリンやフルタミドはマウスに肝障害を惹起させ、Th2 免疫応答が肝障害の発症及び増悪に関与していることが報告されている。これらの動物モデルの中で MTZ が惹起する肝障害は最も重篤度が高く、顕著かつ典型的な Th2 免疫応答が認められていたため、本研究の対象とした。
2. MTZ は絶食や L-buthionine-S,R-sulfoximine 投与により肝臓グルタチオン量を低下させるとマウスで重篤な肝障害を発症する。ヒトで報告された MTZ 誘導性肝障害は反復投与後に発症しているが、発症までの投与期間には個体差が認められる。これらのことから、ヒトでは服薬期間中に加齢や外的要因によってグルタチオンによる解毒能がある一定レベル以下に低下した際、MTZ の反応性代謝物が生成され、肝障害が発症、急速に増悪すると考えられる。したがって、本動物モデルは MTZ 誘導性肝障害の条件付け (肝グルタチオン量低下) から増悪期の状態を模した動物モデルであると考えられる。また、MTZ をマウスに高用量投与すると肝臓グルタチオン量が低下することが報告されており、MTZ 服薬自体も肝障害発症の条件付けに一部寄与していると考えられる。
3. 複数のグループから *in vitro* / *in vivo* で薬物曝露後あるいは電気刺激後 30 分以内に成熟 miRNA の発現変動が認められることが報告されている。また、成熟 miRNA による標的遺伝子の発現抑制は pri-miRNA 生成から 2~4 時間で起こることが報告されている。これらのことから、miRNA 及び標的遺伝子は、短時間での発現調節が可能であり、迅速な生体応答を可能にしていると考えられる。

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	上松 泰明
試験担当者	主査 加藤昌元  山田清文  豊岡伸哉 			
	指導教授 横井 毅 			

(試験の結果の要旨)

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。

1. 本研究でメチマゾールに着目した理由について
2. 急性毒性モデルの意義について
3. 急性期にmiRNAの変動が認められたことについて

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、トキシコゲノミクス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。