

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 船橋 嘉夫

論 文 題 目

miR-146a Targeted to Splenic Macrophages Prevents Sepsis-induced Multiple Organ Injury

(脾臓マクロファージへの miR-146a 導入は敗血症に伴う多臓器障害を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明 

名古屋大学教授

委員

松田直之 

名古屋大学教授

委員

岡島徹也 

名古屋大学教授

指導教授

志山彰一 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





今回、microRNA (miRNA) 発現 plasmid を投与したマウスに、盲腸結紮穿孔による敗血症を誘導し、miR-146a が nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) の転写活性を抑制することで敗血症に伴う高サイトカイン血症、多臓器不全を制御することを示した。また、各臓器別の検討を加えた結果、経静脈的に投与された miR-146a expressing plasmid/polyethylenimine (PEI) の複合体は、主に脾臓マクロファージに分布していることを見出した。本研究は、敗血症の誘導には脾臓が primary な役割を担うことを示しており、特異的な miRNA と drug delivery system (DDS) を用いることで、脾臓マクロファージをターゲットとする新たな敗血症治療の可能性を示唆している。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 尾静脈より投与された miR-146a expressing plasmid/PEI complex は、主に脾臓に分布していたが、肝臓への分布も認めた。本研究では、miR-146a の敗血症性肝障害の抑制効果を認めた一方、脾臓を摘出した上で plasmid を投与した場合、敗血症性肝障害の抑制効果は消失した。miR-146a expressing plasmid/PEI complex は肝臓にも分布するものの、肝障害抑制効果は、miR-146a の肝臓への直接作用よりも、脾臓を介したサイトカインストームの抑制効果がメインであることが示唆された。
2. miR-146a expressing plasmid を投与した敗血症モデルマウスの脾臓において、NF- $\kappa$ B 活性の低下と apoptosis の抑制を認めた。一方 NF- $\kappa$ B は anti-apoptotic な作用を持つことが報告されている。本研究は、miR-146a が NF- $\kappa$ B のみならず pro-apoptotic な分子の転写因子である activator protein-1 (AP-1) の活性も負に制御することを見出しており、miR-146a が apoptosis の抑制効果を持つことを示した。
3. 本研究の臨床応用を目指すに当たって、2 点の課題が考えられる。第一に、本研究は miR-146a の敗血症 early phase における高サイトカイン血症に対する抑制効果のみを検証している点である。敗血症 late phase では免疫抑制に伴う二次感染が問題となるが、そこでの miR-146a の効果は現時点で不明である。免疫抑制は、リンパ球・単球の apoptosis により惹起されるとの報告があり、脾臓の apoptosis 抑制効果を示した miR-146a は、敗血症 late phase の免疫抑制状態の制御に寄与する可能性はある。第二に、本介入は plasmid を用いた pre-conditioning 実験であり、敗血症誘導と同時に plasmid を投与した場合の敗血症抑制効果は認められなかった点である。治療応用に向けては、mature な miR-146a の使用、より脾臓特異的な DDS の確立などの工夫が想定される。

本研究は敗血症の病態解明、新規治療確立に対して、重要な知見を提供した。

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	船橋 嘉夫		
試験担当者	主査	室原 豊明		副査 <sub>1</sub> 松田 直之		
	副査 <sub>2</sub>	岡島 徹也		指導教授	丸山 啓一	
(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"> <li>1. miR-146a expressing plasmid/polyethyleneimine complexの脾臓以外の臓器への分布と、その効果について</li> <li>2. 敗血症における、miR-146aのapoptosisに対する作用について</li> <li>3. 本研究成果の臨床応用への課題について</li> </ol> <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>						