

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 黄 崑

論 文 題 目

Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes *Mbnl1* transcription in myogenic cells

(非ステロイド性抗炎症薬によるシクロオキシゲナーゼ-1 の抑制は、MeR2 エンハンサーの脱メチル化を介して、筋原細胞での *Mbnl1* 転写を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

近 藤 豊



名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央



名古屋大学教授

委員

山 中 宏 二



名古屋大学教授

指導教授

大 野 欽 司



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

Muscleblind-like 1 (MBNL1) は、骨格筋での発現が顕著なスプライシング制御因子である。筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) の治療法として、筋細胞内での MBNL1 発現増強が有望視されており、その発現制御法が模索されている。今回、C2C12 マウス筋芽細胞株を用いて、29 個の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) をスクリーニングし、13 個の NSAID が *Mbnl1* 発現を増強することを発見した。興味深いことに、MBNL1 の発現増強は、cyclooxygenase (COX)-2 阻害薬より COX-1 阻害薬で強く見られた。COX-1 阻害は、*Mbnl1* intron 1 領域にあるエンハンサー領域 (MeR2) の脱メチル化を介して、筋細胞での *Mbnl1* 転写を促進し、MBNL1 の発現を上昇させていた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. C2C12 細胞において、COX-1 阻害が DNA メチル化促進因子 TET family 蛋白の発現を促進した。一方、DNA 脱メチル化因子 DNMT3A の発現に変化はなかった。これらの結果は MeR2 エンハンサーのメチル化制御における TET family 蛋白の重要性を示唆している。
2. 13 個の NSAID が C2C12 細胞で *Mbnl1* mRNA 発現を上昇させた。臨床で汎用されているナプロキセンは、13 個中 4 番目に高い効果を持ち、タンパク質レベルでも MBNL1 を上昇させていた。ナプロキセン投与は、DM1 患者に有効な治療法となる可能性がある。
3. COX-1 阻害による MBNL1 発現増強は、ヒト筋芽細胞株である KD3 細胞および、DM1 患者由来 iPS 細胞から分化させて得られた筋芽細胞でも同様に認められた。NSAID による MBNL1 発現増強は、マウスでもヒトでも同様に生じる、と考えられた。

本研究は、*Mbnl1* 転写が COX-1 を介する経路によって抑制されることを示し、COX-1 選択的 NSAID が DM1 患者の有望な治療候補薬であることを示した。

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	黄 鍔
試験担当者	主査	近藤 豊	副査 <sub>1</sub>	勝野 雅夫
	副査 <sub>2</sub>	山中 宏二	指導教授	大野 俊司
(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. MeR2エンハンサーのメチル化制御機構について</li> <li>2. 個々の NSAID の MBNL1 発現に対する効果の詳細について</li> <li>3. ヒト細胞における NSAID の効果について</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、神経遺伝情報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>				