

論文審査及び最終試験又は学力確認の結果の要旨

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>① ・ 乙</p>   | <p>氏 名</p>  | <p>ISRAT JAHAN</p>                     |
| <p>学 位 論 文 名</p>   | <p>MiR-126-3p and MiR-199a-3p Promote Lipid Accumulation in 3T3-L1 Adipocytes via Regulating HIF-1<math>\alpha</math> and C/EBP<math>\alpha</math> Expression</p> |  |
| <p>学位論文審査委員</p>  | <p>主 査<br/>副 査<br/>副 査</p>  | <p>吉 山 裕 規<br/>竹 下 治 男<br/>山 本 昌 弘</p> |
| <p>論文審査の結果の要旨</p> <p>非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は脂肪肝や脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) を含む疾患であり肝硬変や肝がんへの進行が指摘されている。近年、本疾患の発症や進展における microRNA (miRNA) の関与が示唆されており、申請者らのグループでも NAFLD/NASH 患者の肝生検組織において発現が変動するいくつかの miRNA を同定した。一方で同定した miRNA の役割は不明であったことから、miR-126-3p と miR-199a-3p に注目し、脂肪細胞分化における脂肪蓄積に及ぼす影響とその機序について検討を行った。miR-126-3p または miR-199a-3p をマウス 3T3-L1 細胞に遺伝子導入したうえで脂肪細胞への分化誘導を行ったところ、脂肪蓄積の促進作用が認められた。興味深いことにこの作用は未分化状態の細胞においても確認された。脂質代謝に関与する遺伝子群の発現を解析した結果、miR-126-3p は分化・未分化両方で CCAAT/enhancer binding protein <math>\alpha</math> (C/EBP<math>\alpha</math>) mRNA の発現を増加させた。miR-126-3p および miR-199a-3p の標的遺伝子を探索したところ hypoxia-inducible factor-1<math>\alpha</math> (HIF-1<math>\alpha</math>) が共通する候補遺伝子として見出され、実際に miR-126-3p および miR-199a-3p は脂肪細胞分化時の HIF-1<math>\alpha</math> mRNA 発現低下を亢進した。これらの結果から miR-126-3p と miR-199a-3p は HIF-1<math>\alpha</math> mRNA を標的の一つとしてその発現を低下させ、結果として下流にある C/EBP<math>\alpha</math> や他の脂質代謝関連遺伝子の発現を変動させることにより脂肪蓄積を促進する可能性が示唆された。</p> <p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p> <p>申請者は NAFLD/NASH 患者の肝生検組織で発現増加する miRNA のうち、miR-126-3p と miR-199a-3p が培養細胞の脂肪蓄積を促進することを示した。そして、両 miRNA は HIF-1<math>\alpha</math> 遺伝子の 3'UTR 領域にそれぞれ標的配列を持ち、発現抑制することから、HIF-1<math>\alpha</math> シグナル遮断を介して脂肪蓄積を促す可能性を指摘した。周辺知識も豊富で学位授与に値すると判断した。</p> <p style="text-align: right;">(主査：吉山 裕規)</p> <p>申請者は非アルコール性脂肪性肝疾患における miRNA の役割を調べ、miR-126-3p と miR-199a-3p が HIF-1<math>\alpha</math> mRNA の発現を低下させ、さらに C/EBP<math>\alpha</math> や脂質代謝関連遺伝子の発現変動を惹起して脂肪蓄積を促進する可能性を見出した。周辺知識も豊富で学位に値すると判定した。</p> <p style="text-align: right;">(副査：竹下 治男)</p> <p>学位申請者は医療的解決が求められている脂肪肝に対し、脂肪細胞を用いた基礎研究を実施した。2つの miRNA (miR-126-3p および miR-199a-3p)が脂肪蓄積作用を有すること、および HIF-1<math>\alpha</math> mRNA の発現低下を介する脂肪細胞分化の促進機構を示唆する結果を得た。この研究成果は現在上市されている HIF 分解阻害薬による脂肪肝治療を期待させる意義深いものであった。審査委員の質疑に適切に応答し研究領域に関する十分な学修が確認された。今般の研究活動を通じて今後の社会貢献が期待される研究者と考えられ、学位授与に値する者として推薦する。(副査：山本 昌弘)</p> <p>(備考) 要旨は、それぞれ 400 字程度とする。</p> |   |  |