

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲)・乙	氏名	雑賀 玲子
学位論文名	MicroRNA-101a regulates Microglial Morphology and Inflammation	
学位論文審査委員	主査	原田 守
	副査	川内 秀之
	副査	土屋 美加子

論文審査の結果の要旨

Microglia は、中枢神経系 (central nerve system: CNS) に局在するマクロファージ系の免疫細胞で、interleukin (IL)-34 や astrocytes との接触により卵黄嚢 progenitor cells から誘導されることが知られている。また、microglia は、CNS の発達や恒常性の維持において役割を担うだけでなく、神経変性疾患やCNS の炎症性疾患を治療する場合の標的細胞になると考えられている。一方、microRNAs (miRNAs) は、転写後に遺伝子の発現を制御するsmall non-coding RNAsである。miRNAs は CNS にも存在し、脳の発達や可塑性において役割を担うとともに、ある種の miRNAs は、microglia の分化や活性化を制御していると考えられている。そこで申請者は、骨髄の lineage negative 細胞とastrocytes との共培養系で誘導される小さく丸い microglia 様細胞の誘導効率を指標として、microglia の分化や機能を制御する microRNAs の同定を試みた。739種類のmicroRNA inhibitors の screening により、microglia 様細胞の誘導を阻害する5種類の inhibitors を同定した。これらが標的とする miRNAs の中で miR-101a mimic だけが microglia 様細胞の誘導を促進した。また、miR-101a は、microglia 様細胞による IL-6/tumor necrosis factor- α の産生を促進した。さらに、algorithm を利用した網羅的解析により、miR-101a の作用に MAPK シグナル経路の関与が示唆され、その機序として MAPK phosphatase-1 の発現を低下させることが示唆された。これらの結果より、miR-101a も microglia 細胞の分化や活性化に関与していることが明らかになった。これらの知見は、microglia 分化の分子機構の解明や microglia を標的とする CNS 疾患の治療法の開発に有用な情報と考えられる。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、骨髄の lineage negative 細胞から分化される microglia 様細胞を用いて、miR-101a が microglia の分化や炎症性サイトカイン産生に促進的に関与していることを明らかにした。この結果は、CNS で microglia が関与する疾患の病態の理解に役立つものである。また、関連知識も十分であり学位授与に値すると判断した。(主査：原田 守)

本研究は、CNS における骨髄細胞から microglia 細胞への増殖・分化において、astrocyte との接触や IL-34 の関与のみならず、miRNA-101a が制御的な役割を果たしていることを *in vitro* の培養系を用いて明らかにしたものである。研究の手法、結果の解釈、今後の展望という点でも申請者の理解は十分であり、本学の学位に値すると判断した。(副査：川内 秀之)

申請者は、miR-101a が骨髄由来前駆細胞からの microglia 様細胞への分化に加え microglia の炎症性サイトカイン産生をも促進することを示す結果を得て、microglia における miRNAs による制御機構の重要性を示した。関連分野の知識も十分に有しており学位授与に値するものと認める。(副査：土屋 美加子)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。