



Title	Involvement of lncRNA MIR205HG in idiopathic pulmonary fibrosis and IL-33 regulation via Alu elements
Author(s)	高島, 剛志
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101780">https://hdl.handle.net/11094/101780</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	高島 剛志
論文題名 Title	Involvement of lncRNA <i>MIR205HG</i> in idiopathic pulmonary fibrosis and IL-33 regulation via <i>Alu</i> elements (特発性肺線維症における <i>MIR205HG</i> の関与と <i>Alu</i> エレメントを介したIL-33の制御)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Objective)〕</p> <p>特発性肺線維症 (IPF: idiopathic pulmonary fibrosis) は、肺遠位部のリモデリングと線維化を引き起こす難治性の進行性肺疾患である。承認薬は存在するが、未だ疾患の進行を完全に止めることはできてない。したがって、IPFの病態メカニズムを明らかにすることが極めて重要である。近年、IPF患者の気管支肺胞洗浄液サンプルのトランスクリプトーム解析から、基底細胞のシグネチャー遺伝子が疾患の進行と死亡率の上昇に関連していると報告された。また、最近の別研究では、IPF患者由来の基底細胞がin vitroとin vivoの両方において線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックスの沈着を誘導することが示されている。この報告は、基底細胞がIPFにおいて線維化を誘導していることを示しているが、基底細胞がIPFの病態においてどのように寄与しているのかについての知見はまだ限られているため、それらを探索することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>IPF患者のpublic scRNA-seqデータ (GSE136831) を再解析し、基底細胞に特異的かつ高発現している遺伝子としてlncRNA <i>MIR205HG</i>を同定した。大阪大学医学部附属病院のIPF患者サンプルにおいてISHを行ったところ、<i>MIR205HG</i>の高発現群は有意に予後不良を示した。そこで、<i>MIR205HG</i>の機能解析を行うためIPF患者由来気道上皮オルガノイド(基底細胞オルガノイド)を用いて<i>MIR205HG</i>のノックダウンを行った。その結果、IPFの病態に寄与すると考えられているIL33の発現を減少させることが明らかとなった。その発現制御メカニズムとして、<i>MIR205HG</i> (hg38, chr1:209428819-209432848) と IL33 (hg38, chr9:6215807-6257983) の配列相同性について探索したところ<i>MIR205HG</i>の<i>AluJb</i>エレメントとIL33のpre-mRNAとの間で9か所配列相同性がある事が分かった。実際に<i>MIR205HG</i>の<i>AluJb</i>エレメントがIL33の発現に機能しているのかを調べるため、<i>MIR205HG</i>-ノックダウン (KD) NHBE細胞に対して、<i>MIR205HG</i>の全長(full length)もしくは<i>AluJb</i>エレメントを欠失させたベクター (Δ<i>AluJb</i>エレメント) をトランスフェクトすることで検討を行った。<i>MIR205HG</i>-KD NHBE細胞に対して、<i>MIR205HG</i>の全長ベクターを用いて<i>MIR205HG</i>の発現をレスキューさせた際にはIL33の発現を有意に増加させたが、それと比べて、Δ<i>AluJb</i>エレメントを用いた際には、IL33の発現上昇程度は低かった。これらのことからIL33の発現制御において<i>MIR205HG</i>の<i>AluJb</i>エレメントが重要であることを示した。この結果を受けて、<i>MIR205HG</i>の<i>AluJb</i>エレメントを標的とした低分子化合物の処理によってIL33の発現を抑制できないか試みた。In-houseの低分子化合物を含む低分子化合物ライブラリーの1273個から<i>MIR205HG</i>の<i>AluJb</i>エレメントに結合しうる低分子化合物をスクリーニングしたところ、新規の低分子化合物DQzGを同定した。NHBE細胞やIPF患者由来気道上皮オルガノイドにDQzGを振りかけたところIL33のRNAとたんぱくつで発現の減少を確認した。最後に、IL33は特発性肺線維症においても2型自然リンパ球 (ILC2) を強く誘導することが知られているため、<i>MIR205HG</i>とILC2との関連について調べることにした。予備的にpublic scRNA-seqデータ (GSE136831) と大阪大学医学部附属病院のコホートにおいて<i>MIR205HG</i>の高発現群では、<i>MIR205HG</i>の低発現群と比較して上皮性のIL33の発現が有意に高いという結果を得た。よって、それらの2群間比較においてILC2の数に違いがあると予想し、public scRNA-seqデータ (GSE136831) と大阪大学医学部附属病院のコホートにおける免疫染色を用いて比較した。両者一致して、<i>MIR205HG</i>の高発現群はILC2の数の増加を認め、<i>MIR205HG</i>とIL33を高発現する細胞の近くにILC2が存在することも分かった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究により、基底細胞に特異的かつ高発現するlncRNA <i>MIR205HG</i>がIL33の発現を制御し、ILC2を誘導することでIPFの病態進行に寄与することを示唆する結果が得られた。また、<i>MIR205HG</i>の<i>AluJb</i>エレメントを標的とし、IL33の発現を抑制する低分子化合物DQzGはIPFの新たな治療薬として今後さらなる検討が期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高島 剛志			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	藤 井 圭一 署 名
	副 査	大阪大学教授	河 原 行 郎 署 名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫 署 名

論文審査の結果の要旨

高島剛志氏は、特発性肺線維症の新たな病態解明と治療薬の同定について検討された。特発性肺線維症は、難治性肺疾患であり、未だ有効な治療薬は開発されていない。新たな病態メカニズムに基く治療法の開発が期待されている。これまでに特発性肺線維症では異所性に基底細胞が出現し、その基底細胞の増加は予後不良を示すことが分かっているが、その基底細胞の機能については十分に解明されていなかった。

高島剛志氏は、特発性肺線維症患者における scRNA-seq のデータを再解析することで、基底細胞に特異的かつ高発現するlncRNA MIR205HGを同定した。患者由来のオルガノイドを用いた実験やin silicoの解析手法を駆使することで、MIR205HGが炎症性サイトカインIL33の発現をRNAレベルで制御している事が明らかとなった。さらに、MIR205HGを標的とし、IL33の発現を減少させる低分子化合物DQzGを同定した。これらの研究成果は、特発性肺線維症の病態理解に加え、基底細胞を標的とする新たな治療法の開発につながる重要な研究であり、博士(医学)の学位授与に値する。