



Title	T cell dysfunction in elderly ARDS patients based on miRNA and mRNA integration analysis
Author(s)	光山, 裕美
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105726
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	光山 裕美
論文題名 Title	T cell dysfunction in elderly ARDS patients based on miRNA and mRNA integration analysis (miRNAおよびmRNA統合解析に基づく高齢ARDS患者におけるT細胞機能障害の解明)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Diffuse Syndrome: ARDS）は、重症患者に併発する急性の呼吸不全であり、その高い死亡率にもかかわらず、分子レベルでの病態解明は不十分である。本研究は、ARDS患者の末梢血におけるmRNAおよびmicro RNA（miRNA）の発現プロファイルを包括的に解析し、これらを統合することで、ARDSの病態に関与する分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 本研究は単施設前方視的観察研究として実施された。対象はARDS患者34名および健康ドナー15名である。入院後24時間以内に末梢血を採取し、mRNAおよびmiRNAの次世代シーケンシング（RNA-Seq）を施行した。発現変動遺伝子および発現変動miRNAを同定後、イン・シリコ解析によりmiRNAが標的とするmRNAを特定した。これらのデータを統合し、Ingenuity Pathway Analysis（IPA）を用いて、カノニカルパスウェイおよび上流因子の解析を行った。 〔成績(Results)〕 ARDS群では、健常群と比較して1,233個のmRNAと6個のmiRNAが有意に発現上昇し、1,580個のmRNAと13個のmiRNAが有意に低下していた。カノニカルパスウェイ解析において、mRNAおよびmiRNAの標的mRNAの双方が関与する経路として「PD-1, PD-L1 cancer immunotherapy pathway」が最も活性化しており、「Th2 pathway」が最も抑制されていた。また、mRNAの解析において「Th1 pathway」の強い抑制が認められた。さらに、抗原提示に関与するMHCクラスII分子や、T細胞の活性化に不可欠な共刺激分子（CD28など）に関連する遺伝子群の発現低下が確認された。上流因子解析の結果、miR-149-3pを含む複数のmiRNAが、これら免疫関連遺伝子の発現調節に関与していることが示された。 〔総括(Conclusion)〕 mRNAとmiRNAの統合解析の結果、ARDS患者において抗原提示能の低下、および抗原提示に対するT細胞の不応性が確認された。これらはmiRNAによるmRNAへの干渉作用を介したものであり、ARDS患者の末梢血におけるT細胞の機能不全状態を示唆するものである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 光山 裕美		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	織田 順
	副 査 大阪大学教授	西那 隆志
	副 査 大阪大学教授	吉田 健史

論文審査の結果の要旨

急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome : ARDS) は、重症患者に高頻度に発症する呼吸不全であるが、その分子病態は十分に解明されていない。本研究では、ARDS患者の血液を用いてmRNAおよびmiRNAの網羅的解析を行い、炎症制御および免疫機能に関わる遺伝子制御ネットワークを明らかにした。ARDS患者では多数の遺伝子発現変動が認められ、特にPD-1/PD-L1経路の活性化とTh2免疫応答の抑制が示された。さらに、miRNAとmRNAの統合解析により上流調節因子を同定し、T細胞機能不全の分子基盤を明確化した。本研究はARDSの病態生理に新たな知見をもたらし、免疫調節機構の理解に大きく貢献するものであり、博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。