



Title	Identification and Analysis of Three Inflammation Amplifier Regulatory Genes
Author(s)	孟, 潔
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51927
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	孟 潔
論文題名 Title	Identification and Analysis of Three Inflammation Amplifier Regulatory Genes(三つの炎症の増幅回路の制御遺伝子の同定と解析)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>我々の研究室において非免疫系細胞におけるNF-κBとStat3信号の同時活性化によって生じるケモカインの発現増強機構「炎症回路」が炎症に関連することを発見し、その制御遺伝子群を同定した。本研究ではこれらの知見をさらに発展させることを目的とし、3種類の炎症回路制御遺伝子Stk38、Zbtb24、Zfp1に着目し、IL-6、ケモカインの発現の変化、制御機構の解明、生体内における効果に注目した研究を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>まず、Stk38、Zbtb24、Zfp1に関して、サイトカインとケモカインの発現をELISAとReal time-PCRで検討した。その結果、それぞれの遺伝子を非免疫系細胞からshRNAを用いて欠損したところNF-κB標的遺伝子であるサイトカイン、ケモカインの発現増強、炎症回路依存性の関節炎のスコアが有意に減弱した。また、これら遺伝子の欠損は、細胞質内でのNF-κB信号伝達系には影響を与えなかったが、核内NF-κBのプロモーター部位への集積を抑制することをwestern blotting とchip assayにより明らかにした。これらの結果から、炎症回路はNF-κBの強力な活性化であることが示唆され、これらの核内NF-κBの信号を制御する3遺伝子が創薬の標的になりうることを示した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>ゲノムワイドスクリーニングによって得られた3つの炎症回路制御遺伝子に関して解析を行った。その結果、Stk38、Zbtb24、Zfp1の各遺伝子は、IL-6をはじめとする様々なケモカインの発現をin vivoとin vitroの両方でNF-κB依存性に制御した。これらの結果から、炎症回路の本質はNF-κBの強力な活性化であり、STAT3シグナルはNF-κBの活性化を増強する付随的な役割を担っていることが示唆された。本研究で用いた遺伝子は細胞質内のNF-κB活性化経路の活性化に影響は与えず、核におけるNF-κBのプロモーター部への結合を制御していたことから、これら3つの遺伝子は核内でのNF-κB信号経路の制御を行っている可能性がある。さらに関節特異的に炎症関連遺伝子をノックダウンした関節炎モデルにおいても有意に炎症が抑制され、炎症関連遺伝子の制御の有効性がin vivoにおいても証明された。本研究は新規の分子メカニズムの解明、創薬ターゲット、新規の治療法につながるものであり、学術的、臨床的にも意義のあるものである。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 孟 潔	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 石井 優
	副 査 大阪大学教授 蘭池 尊
副 査 大阪大学教授 竹田 潔	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>孟潔は所属研究室において発見されたNFκbとSTAT3によりもたらされる炎症反応増幅機構である「炎症回路」の関連遺伝子STK38、Zbtb24、Zfp1に着目し、各種遺伝子欠失細胞株を作成し炎症反応関連遺伝子の発現における影響を検討した。その結果これらの遺伝子はいずれもNFκbにより制御されるIL-6, ケモカインの発現を正に制御することを発見し、炎症回路の本質はNFκbの活性化増強作用によることを明らかにした。さらにSTK38、Zbtb24、Zfp1は炎症関連遺伝子のプロモーター領域におけるNFκbの会合に関与することを明らかにした。さらに関節炎モデル動物を用いた実験からSTK38、Zbtb24、Zfp1は実際の炎症性疾患に関与することを明らかにした。以上の知見は炎症反応機構の解明、新規治療標的の発見に大いに貢献する可能性を示すものであり、これらを総合的に検討した結果、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。</p>	