



Title	microRNA let-7eと自己免疫性甲状腺疾患の病因・病態に関する研究
Author(s)	香川, 朋也
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55726
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

氏 名 (香 川 朋 也)

論文題名

microRNAlet-7eと自己免疫性甲状腺疾患の病因・病態に関する研究

論文内容の要旨

タンパクをコードしないnon-coding RNAの一種であるmicroRNAは様々なmRNAの3'非翻訳領域の相補的配列に結合し標的mRNAの安定性やタンパクへの翻訳を阻害することで遺伝子発現調整をしている。このmicroRNAが多彩な遺伝子発現を調整することで免疫システムを含む様々な生体活動において重要な働きを有し、自己免疫性甲状腺疾患を含む自己免疫性疾患の病態とmicroRNAとの関係について多くの関心が集まっている。免疫機能の中心的役割を担うヘルパーT細胞サブセットが産生するサイトカインと自己免疫性甲状腺疾患の病因・病態との関係を示す研究成果が多く報告されており、中でもTh2サイトカインに分類されるIL-10は免疫寛容を制御し抗炎症機能を有することから自己免疫性甲状腺疾患との関連が注目されている。しかし、このIL-10の産生調節機構と機能については未だ不明な点が多い。近年、microRNAの一つであるlet-7eが、IL-10の細胞内発現調整への関与を示唆する研究結果が報告された。

本研究は、ヒト末梢血単核球 (PBMC) 中のlet-7eのIL-10発現量に及ぼす影響を評価すると共に、自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病患者及び橋本病患者の末梢血単核球を用いて、疾患群間及び各病態群間のlet-7eの発現レベルを評価し、自己免疫性甲状腺疾患の病因・病態への関与を検討した。

健康成人女性11名から採取したPBMCをPMA/ionomycinで刺激培養後、PBMC中のlet-7e定量値とPBMC中IL-10陽性細胞比率及びIL-10 messengerRNA (mRNA) 定量値との関係性を評価した。その結果、let-7e発現レベルとIL-10陽性細胞比率、let-7e発現レベルとIL-10 mRNA発現レベルのいずれにおいても統計学的に有意な負の相関関係が認められた ($r = -0.44$, $p = 0.0267$ 及び $r = -0.49$, $p = 0.0166$)。

バセドウ病患者50名、橋本病患者42名、健康人28名から採取したPBMC中のlet-7eの相対定量を行った結果、バセドウ病群及び健康人群と比較して橋本病群では統計学的有意にlet-7e発現レベルが高値であった ($p = 0.0003$ 及び $p = 0.0011$)。また、バセドウ病難治群28名 (5年以上の抗甲状腺剤治療でもTRAbが陰性化しない患者) と寛解群22名 (抗甲状腺剤治療で5年以内にTRAbが陰性化し、2年以上無投薬の状態でも甲状腺機能正常な患者) 及び橋本病重症群26名 (50歳未満で甲状腺機能低下症を発症し、甲状腺ホルモン剤による補充療法を受けている患者) と軽症群16名 (50歳を超えても甲状腺機能が正常であるため治療不要な患者)、それぞれ病態間のlet-7e発現レベルを比較した。その結果、バセドウ病の難治群と寛解群の間にlet-7e発現レベルに違いはなかったが、橋本病の重症群では軽症群と比較してlet-7e発現レベルが低値であった ($p = 0.0246$)。

ヒトPBMC中のlet-7e発現レベルとIL-10発現量に負の相関が存在し、IL-10産生調節にmicroRNAlet-7eが関与する可能性が示唆された。また、let-7e発現レベルが橋本病で高く病態間で異なることより、橋本病の病因及び重症度にlet-7eの関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (香 川 朋 也)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	岩谷 良則
	副 査	教授	木原 進士
	副 査	教授	山本 浩文

論文審査の結果の要旨

本研究は、免疫応答の調節に重要な役割を担う IL-10 の産生調節に microRNA let-7e が関与する可能性があることに着目し、ヒト末梢血単核球中の let-7e が IL-10 発現量や IL-10 陽性細胞比率に及ぼす影響を評価すると共に、自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病及び橋本病の末梢血単核球における let-7e 発現量を疾患群間や病態群間で比較することにより、自己免疫性甲状腺疾患の病因・病態への関与を検証したものである。その結果、let-7e が、IL-10 発現量や IL-10 陽性細胞比率と負の相関を示すことより、IL-10 産生を負に調節する可能性があること、さらに橋本病軽症群で高値を示すことより、橋本病の重症度に関与する可能性があることを明らかにした。

従って、本研究により、microRNA let-7e が免疫調節に関連し、橋本病の予後予測のためのバイオマーカーとして期待できる可能性があることを示した意義は高く、予防診断学の発展に寄与するものとして学位を授与する価値があると判断する。