



Title	Significance of interferon signaling based on mRNA-microRNA integration and plasma protein analyses in critically ill COVID-19 patients
Author(s)	戸上, 由貴
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92067
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	戸上 由貴
論文題名 Title	Significance of interferon signaling based on mRNA-microRNA integration and plasma protein analyses in critically ill COVID-19 patients (重症COVID-19患者におけるmRNA-microRNA統合解析と血漿タンパク質解析に基づくインターフェロンシグナルの重要性)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的 (Purpose)〕</p> <p>新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者と健常対照の全血を用いたRNAシーケンスを行い、messenger RNA (mRNA) とmicroRNA (miRNA) の統合解析および血漿タンパク質測定を行い、COVID-19の病態を明らかにすること。</p> <p>〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕</p> <p>① mRNA-miRNA 測定; 人工呼吸管理を行った重症COVID-19患者を対象とした。導出コホート (重症患者: 健常対照/10人: 5人) と検証コホート (31人: 16人) の2コホートで行った。RNAシーケンスにより測定し、1) mRNA、2) miRNA、3) これら2つの結果から導出したmiRNAの制御作用によって変動しているmRNA (miRNA-targeted mRNA) の3つを解析対象とした。検証コホートの結果を示す。発現変動解析 ($\log_2 \text{fold change} > 0.6$ and FDR (false discovery rate) < 0.1)、18,959のmRNAのうち1906/1039が上昇/低下し、2,628のmiRNAのうち15/17が上昇/低下していた。1,363のmRNAがmiRNAにより制御されていた (上昇/低下; 731/737)。導出・検証コホートともに、Canonical Pathway解析でIFN (インターフェロン) シグナル伝達経路が活性化されており、上流の調節因子の予測解析ではIFN-γやIFN-αが活性化に関わると予測された。</p> <p>② 血漿蛋白質測定; 人工呼吸管理を行った重症患者および酸素投与を行った中等症患者を対象とした。IFN-$\alpha 2$、IFN-β、IFN-γ、IL (インターロイキン) -27、IFN-$\lambda 1$について、入院時 (重症患者181人/中等症患者22人)、6～8日目 (重症患者168人)、19人の健常対照で測定した。IFN-βは、健常対照と比較して中等症、重症ともに増加していた。IFN-γは重症度の上昇に伴って増加していた。一方IFN-$\lambda 1$は、健常対照に対して中等症患者で高かったが、重症患者では中等症患者より低かった。以上から、IFN-β (IFN1型) とIFN-$\lambda 1$ (IFN3型) がCOVID-19の病勢進行に重要な役割を担っていることが明らかになった。</p> <p>〔総 括 (Conclusion)〕</p> <p>重症COVID-19患者ではmiRNAがmRNAを制御する作用を介してインターフェロンシグナルが活性化していた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 戸上 由貴	
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 藤 野 裕 士
	副 査 大阪大学教授 池 田 賢 二
論文審査の結果の要旨	
<p>新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者と健常対照の全血を用いたmessenger RNA (mRNA)とmicroRNA (miRNA)の統合解析および血漿タンパク質測定を行い、COVID-19の病態を評価した。</p> <p>mRNA-miRNAの統合解析の結果、導出コホート (重症患者:健常対照/10人:5人)と検証コホート (31人:16人)共に、インターフェロンシグナル伝達経路が活性化されていた。</p> <p>血漿タンパク質測定では、IFN (インターフェロン) -β、IL (インターロイキン) -27、IFN-λ 1などについて、重症患者181人、中等症患者22人、19人の健常対照で測定し、IFN1型 (IFN-β, IL-27) と3型 (IFN-λ 1)がCOVID-19の病勢進行に重要な役割を担っていることが明らかにした。</p> <p>COVID-19のmRNA-miRNAの統合解析の報告は今までになく、学位の授与に値すると考えられる。</p>	