

市原 麻子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

尋常性乾癬の表皮角化細胞増殖における microRNA の発現および情報伝達経路の解析
(The role of the microRNA and the signal pathway in keratinocyte proliferation of psoriasis vulgaris)

尋常性乾癬は慢性炎症性皮膚疾患であり、ケラチノサイトの異常な増殖と分化が特徴である。尋常乾癬は遺伝的要因と環境的要因が複合的に作用し発症すると考えられているが、その機序は完全に解明されていない。申請者は microRNA に着目し、尋常性乾癬の発症と関連のある microRNA を同定し、同 microRNA によるケラチノサイト増殖制御機構を解明することにより、microRNA を標的とした治療や疾患マーカーとしての可能性について検討した。

尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、健常人の皮膚組織ならびに血清から microRNA を抽出し、PCR アレイを用いた網羅的解析を行った。その結果、miR-424 の発現が尋常性乾癬で著明に低下していた。microRNA の標的遺伝子予測データ解析より、miR-424 の標的遺伝子の中から mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MEK1) と cyclin E1 に着目し解析を行った。乾癬と正常皮膚では、MEK1 と cyclin E1 の mRNA の発現に差は認めなかったが、これら遺伝子産物の蛋白質量は尋常性乾癬の皮膚組織で増加していた。培養ケラチノサイトに miR-424 阻害剤を導入すると、MEK1 ならびに cyclin E1 の蛋白量が増加し、また細胞増殖も促進した。一方、MEK1 ならびに cyclin E1 の siRNA を培養ケラチノサイトに導入すると、細胞増殖が抑制された。さらに尋常性乾癬患者ならびに健常人血清中の miR-424 量について比較検討した。健常人と比較し尋常性乾癬の血清では miR-424 量が低下している傾向にあったが、両者に有意差は認められなかった。以上より申請者は、microRNA の一つである miR-424 が尋常性乾癬の病態形成において重要な役割を担っていると結論づけた。

審査では、miR-424 の発現と疾患予後の関連性の有無、尋常性乾癬の成因に人種間差異があるか、miR-424 と免疫の関連性、他の皮膚疾患における miR-424 の発現、miR-424 の発現制御機構、MEK1 と Cyclin E1 の皮膚組織分布などについての質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

本研究は、尋常性乾癬発症の新しい分子機構を明らかにし、また microRNA をターゲットとした尋常性乾癬治療法開発への応用を示した点や microRNA が同疾患活動性マーカーとして有用であることを示した点において医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査結果

学位申請者名：市原 麻子

分野名またはコース名：皮膚機能病態学

学位論文題名：

尋常性乾癬の表皮角化細胞増殖におけるmicroRNAの発現および情報伝達経路の解析

(The role of the microRNA and the signal pathway in keratinocyte proliferation of psoriasis vulgaris)

指導：尹 浩信 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年 1月31日

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査委員 運動骨格病態学担当教授

小川 淳夫

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

審査委員 免疫学担当准教授

桑原 一彦