

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏名 | 勝山 恵理 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 医学 |
| 学位授与番号 | 博 甲第5570号 |
| 学位授与の日付 | 平成29年6月30日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題目 | Down-regulation of miR-200a-3p, targeting CtBP2 complex, is involved in the hypoproduction of IL-2 in SLE-derived T cells (miR-200a-3p低発現はCtBP2複合体を介して、SLE由来T細胞におけるIL-2産生低下にかかわる) |
| 論文審査委員 | 教授 鶴殿平一郎 教授 岩月啓氏 准教授 吉村禎造 |

学位論文内容の要旨

IL-2産生低下は全身性エリテマトーデス(SLE)の病態の一因とされる。本研究において、SLEモデルマウス(MRL/lpr)由来のCD4陽性T細胞ではコントロールマウス(B6)に比べてmiR-200a-3pの発現が著明に低下していることをRNAシーケンシングにより発見し、その標的遺伝子としてIL-2の発現抑制機能を有するZEB1の他、ZEB2、CtBP2に注目した。EL4マウスT細胞株におけるmiR-200a-3p過剰発現系ではZEB1/2、CtBP2のmRNA抑制、IL-2のmRNA・サイトカインレベル、プロモーター活性の上昇を認めた。さらに、IL-2遺伝子上のNRE-A配列を用いたゲルシフト・ChIP法にてZEB/CtBP2のNRE-Aへの結合が低下しており、miR-200a-3pによるIL-2発現上昇作用はIL-2遺伝子NRE-AへのZEB1、ZEB2、CtBP2の結合低下によるものと考えられた。一方MRL/lpr由来CD4陽性T細胞では、細胞刺激後、ChIP法にてZEB1、CtBP2のIL-2遺伝子NRE-Aからの乖離不全を認め、MRL/lprマウスにおけるIL-2低産生の一因と考えられた。以上のように本研究ではSLEのIL-2産生低下におけるエピジェネティック制御の関与を明らかにした。

論文審査結果の要旨

全身性エリテマトーデス (SLE) の病因は不明である。近年 IL-2 産生低下による制御性 T 細胞 (Treg) の機能不全の報告があり一病因として注目されている。

本研究では、SLE 患者の血清・尿中の miR-200 の低下があるとする過去の報告に着目し、SLE モデルである MRL マウスの CD4T 細胞における miR-200a-3P の特異的減少を突き止めた。本miRの低下は、その標的遺伝子である Zinc finger E-box binding homeobox (ZEB) 1 及び C-terminal binding protein-2 (CtBP2) との複合体 (ZEB1-CtBP2) の、IL-2 遺伝子上流にある negative regulatory element A (NRE-A) への強固な結合をもたらし、その結果 IL-2 の転写を抑制することを証明した。IL-2 産生の低下は Treg の減少に至る。

委員からは、発見の重要性について一致した見解が述べられ、SLE 発症以前のバイオマーカーの可能性についても言及があった。

本研究は、SLE 発症機構の一端について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。