

# 論文審査の結果の要旨

氏名 李 峻榮

当論文は、マウスの炎症性腸疾患（IBD）のモデルを使って、小腸と大腸の病変部の違いを遺伝的・分子的な観点で明らかにしたものである。炎症性腸疾患は、腸に炎症が起きる慢性的かつ再発性の疾患で、様々な遺伝的、免疫学的、環境的因子などが関与する疾患であるが、その病理・生理学的なメカニズムの全体像は解明されていない。その為、対症療法に限られ、確実な予防・根治療法はまだ確立していない。炎症性腸疾患は広義には小腸・大腸に炎症を起こすすべての疾患を指すが、狭義にはクローン病と潰瘍性大腸炎の2つからなる。クローン病は概ね、口腔から肛門までの全消化管に起こりうるが、特に回盲部に発症し、非連続性に消化管壁全層に渡って病変を形成する病気として知られている。一方、潰瘍性大腸炎は主に大腸粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する病気で、病変は直腸から始まり、連続性に大腸全体を損傷、病變のほとんどは粘膜下層内にとどまるなど、両疾患では病態生理機序にも違いがあるが、消化管壁を構成する上皮細胞バリアの脆弱化という類似性を有する。このような事実をもとに、Lee氏は潰瘍性大腸炎マウスモデルにおける小腸と大腸の上皮細胞に焦点をあて、現在注目されている細胞内microRNA(miRNA)とその標的遺伝子間での制御ネットワークについて、バイオインフォマティクスを駆使して解析し、炎症性腸疾患のメカニズムに対する新たな知見を得た。具体的には、最初に、今まで確立していなかった細胞生存性の高い腸上皮細胞の分離法を確立した。正常マウスと潰瘍性大腸炎モデルマウスの小腸と大腸から腸上皮細胞を分離した後、miRNAとmRNAに対するmicroarrayを実施、systems biology技術を駆使して、炎症と正常状態でのmiRNA細胞内遺伝子制御ネットワークの解明とその両者間での比較検討を行った。解析した1265種類に及ぶmiRNAの中から、新規にmiR-1224-5p、miR-3473a、miR-5128が、大腸炎症部の腸上皮細胞のみにて過発現している事を明らかにした。三種類のmiRNAの標的分子としてABCG2(ATP-binding cassette sub-family G member 2)とAQP8(Aquaporin8)であることを示した。AQP8はおもに大腸および膵臓に存在する膜タンパクとして、細胞内外での水分子の通過に関与し、水分の恒常性を維持するのに不可欠である。一方で、ABCG2は細胞内の外因性化学物質の流出に作用するトランスポーターである。潰瘍性大腸炎患者ではこれらAQP8、ABCG2の発現が顕著に抑制されていることが知られている。さらに、潰瘍性大腸炎の大腸組織を使い、特定miRNA(miR-1224-5p)と予想標的遺伝子(AQP8)の発現を確認している。これらの成果は、miR-1224-5p、miR-3473a、miR-5128の上昇は、標的分子であるABCG2、AQP8などの抑制につながり、細胞死と水分代謝恒常性の調節破綻が生じるという新視点での炎症機構の仮説提案に繋がった。本研究で得られた結果は、

miRNA の視点から炎症性腸疾患のメカニズムを理解する事に貢献し、さらに潰瘍性大腸炎バイオマーカーとしての miRNA の活用方法を示している。本研究の成果は学術誌 **Scientific Reports**(Lee et al., *Sci Rep* 2015;5:18174)にも原著論文として掲載された。これらの成果は、メディカル情報生命専攻の学位授与要件を満たし、博士（医科学）の学位授与に値すると判断した。

以上 1513 字