

氏名	樋口千草
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 5215 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 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	Identification of Circulating miR-101, miR-375 and miR-802 as Biomarkers for Type 2 Diabetes (2型糖尿病のバイオマーカーとしての血中miR-101、miR-375、miR-802の同定)
--------	---

論文審査委員	教授 大塚文男 教授 竹居孝二 准教授 片山博志
--------	--------------------------

### 学位論文内容の要旨

2 型糖尿病に特異的な血清中の miRNAs が判明すれば、新たなバイオマーカーや治療のターゲットとなる可能性がある。

2 型糖尿病と関連のある miRNAs を同定するため、高脂肪高蔗糖食負荷したオス C57BL/6J マウスの血清、肝臓、白色脂肪組織の高速シーケンシングを行った。肥満マウスの血清中で上昇し、かつ、肝臓または脂肪組織で上昇した miRNAs は miR-101、miR-335、miR-375、miR-802 であった。それらを 2 型糖尿病患者と正常血糖コントロールの血清で測定したところ、2 型糖尿病患者の血清で増加していた miRNAs は、 $\text{Log}_{10}\text{miR-101}$  ( $1.41 \pm 2.01$  v.s.  $-0.57 \pm 1.05$ ,  $p=1.36 \times 10^{-5}$ )、 $\text{Log}_{10}\text{miR-375}$  ( $0.20 \pm 0.58$  v.s.  $0.038 \pm 1.00$ ,  $P=3.06 \times 10^{-6}$ )、 $\text{Log}_{10}\text{miR-802}$  ( $2.45 \pm 1.27$  v.s.  $0.97 \pm 0.98$ ,  $P=0.014$ ) であった。 $\text{Log}_{10}\text{miR-335}$  ( $-1.08 \pm 1.35$  v.s.  $-0.38 \pm 1.21$ ,  $P=0.25$ ) は 2 型糖尿病患者と正常血糖コントロールで有意差を認めなかった。重回帰分析 (ステップワイズ法) にて eGFR、HbA1c、HDL-コレステロールが有意な独立変数として重回帰モデルに採択された。

正常血糖コントロールと比較し、2 型糖尿病患者では血液中 miR-101、miR-375、miR-802 が増加し、2 型糖尿病の新たなバイオマーカーとなる可能性があることを示した。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、2 型糖尿病に特異的な血中 miRNAs を明らかにし、新たなバイオマーカーや治療ターゲットへの可能性へ繋げるものである。2 型糖尿病と関連のある miRNAs を同定するために、高脂肪高蔗糖食負荷雄マウスの血清・肝臓・白色脂肪組織を用いて高速シーケンスを行い、肥満マウスの血清、肝臓・脂肪組織で上昇した miR-101, miR-335, miR-375, miR-802 に着目した。これらの発現を、2 型糖尿病患者と正常群間で比較すると、miR-101, miR-335, miR-375, miR-802 が 2 型糖尿病患者血清で増加しており、重回帰分析にて eGFR, HbA1c, HDL-C が有意な独立変数として採択された。

本研究より、2 型糖尿病の血中に増加する miR-101, miR-375, miR-802 が、新たなバイオマーカーとして応用できる可能性が明らかとなった。

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。