

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。