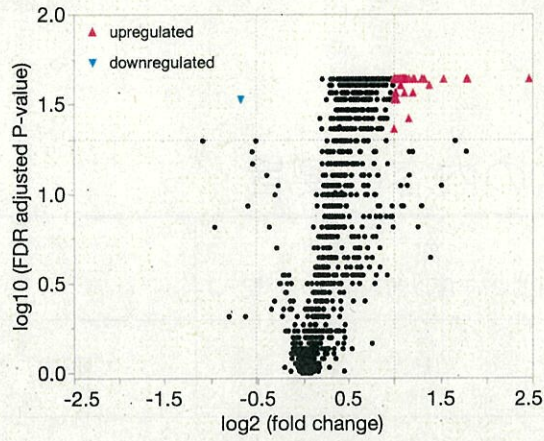


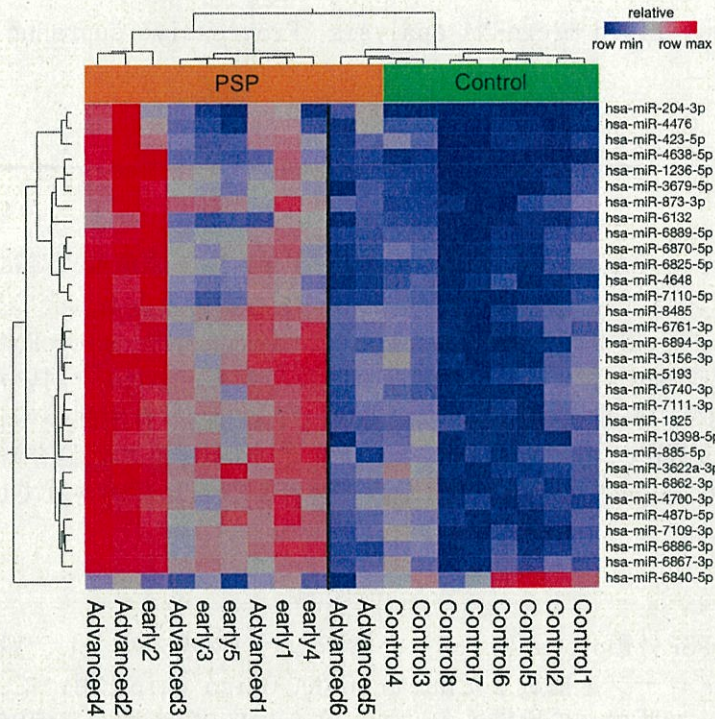
学位論文の内容の要旨

専攻	医学専攻	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D719	氏名	野中 和香子
論文題目	A cerebrospinal fluid microRNA analysis: Progressive supranuclear palsy		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景・目的】 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は、中年期以降に発症し、易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症などを特徴とする疾患である。その発症や病態に関わる因子は未だ解明されておらず、根本的治療法は確立していない。近年、microRNA (miRNA) は生体内でさまざまな遺伝子の発現抑制を行う分子として注目されており、miRNAを用いた癌など様々な疾患に対する診断や治療への期待が高まっている。神経疾患でもmiRNAの有用性が報告されるようになってきているが、PSPでの報告は世界的にみても乏しい。本研究では、PSP患者の脳脊髄液の網羅的なmiRNA発現解析を行い、発症早期から発現変化のあるmiRNAに着目し、未だ解明されていない分子病態の理解を目的とした。</p> <p>【方法】 進行性核上性麻痺 (MDS-PSP分類probable PSP) と診断した11例を対象とし、脳脊髄液を採取した。RNAを抽出後に、2632個のプローブを搭載したHuman miRNA Oligo Chipを用いて、脳脊髄液の網羅的なmiRNA発現解析を施行し、対照群との比較を行った。さらにPSP患者群を発症2年以内の早期群と進行期群とに分けてmiRNAの発現変化を比較検討した。そのうち特に早期群から有意な変化が認められたmiRNA候補について、データベースを用いてin silico解析を行って予測標的遺伝子を抽出し、その分子機能や病態を検討した。</p> <p>【結果】 マイクロアレイ解析を行った結果、患者群および対照群すべての髄液中1104のmiRNAが検出された (Figure 1)。患者群と対照群間での発現比が2倍以上、0.7倍未満のmiRNAで、統計学的に有意な変化が認められたmiRNAを同定し、クラスター解析を行った (Figure 2)。そのうち、早期発症群で最も有意に発現量が増加または減少したmiRNAは、miR-204-3p, miR-873-3p, miR-6840-5pであった (Figure 3)。また、これらのmiRNAの標的遺伝子は、ユビキチン-プロテアソーム系やオートファジー経路に関連する分子と関連していた。</p> <p>【結論】 マイクロアレイを用いて、PSP患者脳脊髄液において有意に変化したmiRNAを同定した。そのうちいくつものmiRNA (hsa-miR-204-3p, 873-3p, 6840-5p) は、疾患の早期から有意に変化していた。また、これらの発現変化が見られたmiRNAはPSP患者脳組織のepigenome-wide association study (EWAS) 解析でエピジェネティックな変化を示すことが過去に報告されている遺伝子を標的としていた。以上より、これらのmiRNAや遺伝子がPSPの病態に何らかの関与をしている可能性が示唆された。</p>			

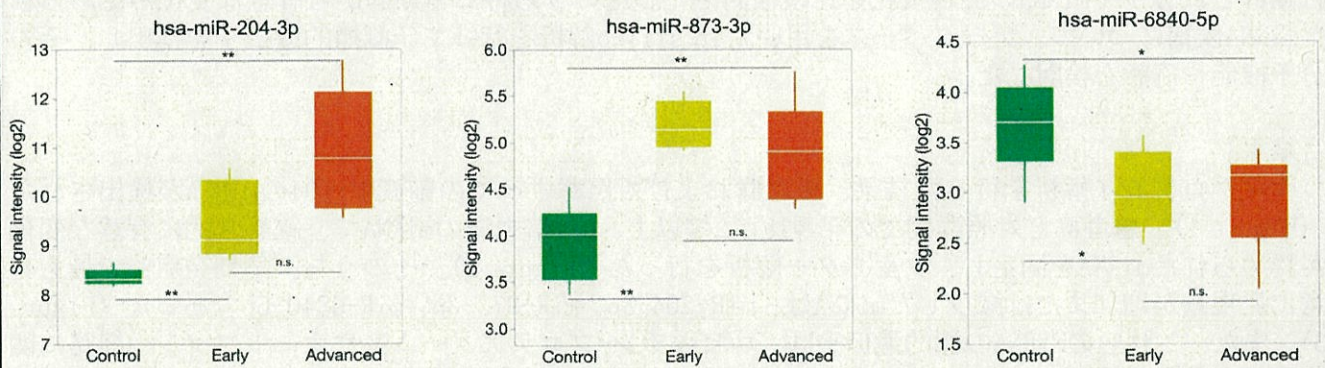
【Figure 1】



【Figure 2】



【Figure 3】



掲 載 誌 名	Molecular Medicine Reports 第25巻, 第3号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2022年 online: 14 Jan 2022	出版社 (等) 名	Spandidos Publications
Peer Review	有 ・ 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。