

氏名	雑賀 玲子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第482号
学位授与年月日	平成30年1月10日
審査委員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 土屋 美加子
	副査 教授 川内 秀幸

論文審査の結果の要旨

Microglia は、中枢神経系 (central nerve system: CNS) に局在するマクロファージ系の免疫細胞で、interleukin (IL)-34 や astrocytes との接触により卵黄嚢 progenitor cells から誘導されることが知られている。また、microglia は、CNS の発達や恒常性の維持において役割を担うだけでなく、神経変性疾患やCNS の炎症性疾患を治療する場合の標的細胞になると考えられている。一方、microRNAs (miRNAs) は、転写後に遺伝子の発現を制御するsmall non-coding RNAsである。miRNAs は CNS にも存在し、脳の発達や可塑性において役割を担うとともに、ある種の miRNAs は、microglia の分化や活性化を制御していると考えられている。そこで申請者は、骨髄の lineage negative 細胞とastrocytes との共培養系で誘導される小さく丸い microglia 様細胞の誘導効率を指標として、microglia の分化や機能を制御する microRNAs の同定を試みた。739種類のmicroRNA inhibitors の screening により、microglia 様細胞の誘導を阻害する5種類の inhibitors を同定した。これらが標的とする miRNAs の中で miR-101a mimic だけが microglia 様細胞の誘導を促進した。また、miR-101a は、microglia 様細胞による IL-6/tumor necrosis factor- α の産生を促進した。さらに、algorithm を利用した網羅的解析により、miR-101a の作用に MAPK シグナル経路の関与が示唆され、その機序として MAPK phosphatase-1 の発現を低下させることが示唆された。これらの結果より、miR-101a も microglia 細胞の分化や活性化に関与していることが明らかになった。これらの知見は、microglia 分化の分子機構の解明や microglia を標的とする CNS 疾患の治療法の開発に有用な情報と考えられる。