

氏 名	I S R A T J A H A N		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第616号		
学位授与年月日	令和5年 3月17日		
審 査 委 員	主査 教授	吉山 裕規	
	副査 教授	竹下 治男	
	副査 准教授	山本 昌弘	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は脂肪肝や脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) を含む疾患であり肝硬変や肝がんへの進行が指摘されている。近年、本疾患の発症や進展における microRNA (miRNA) の関与が示唆されており、申請者らのグループでも NAFLD/NASH 患者の肝生検組織において発現が変動するいくつかの miRNA を同定した。一方で同定した miRNA の役割は不明であったことから、miR-126-3p と miR-199a-3p に注目し、脂肪細胞分化における脂肪蓄積に及ぼす影響とその機序について検討を行った。miR-126-3p または miR-199a-3p をマウス 3T3-L1 細胞に遺伝子導入したうえで脂肪細胞への分化誘導を行ったところ、脂肪蓄積の促進作用が認められた。興味深いことにこの作用は未分化状態の細胞においても確認された。脂質代謝に関与する遺伝子群の発現を解析した結果、miR-126-3p は分化・未分化両方で CCAAT/enhancer binding protein α (C/EBP α) mRNA の発現を増加させた。miR-126-3p および miR-199a-3p の標的遺伝子を探索したところ hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) が共通する候補遺伝子として見出され、実際に miR-126-3p および miR-199a-3p は脂肪細胞分化時の HIF-1 α mRNA 発現低下を亢進した。これらの結果から miR-126-3p と miR-199a-3p は HIF-1 α mRNA を標的の一つとしてその発現を低下させ、結果として下流にある C/EBP α や他の脂質代謝関連遺伝子の発現を変動させることにより脂肪蓄積を促進する可能性が示唆された。