HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	多系統萎縮症およびパーキンソン病における血漿中miRNA発現変化の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	上床, 尚
Description	配架番号：2506
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14043号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78272
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hisashi_Uwatoko_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　上　床　　尚

主査　教授　畠　山　鎮　次
審査担当者　副査　教授　廣　瀬　哲　郎
副査　教授　石　田　晋
副査　教授　今　野　哲

学 位 論 文 題 名

多系統萎縮症およびパーキンソン病における血漿中 miRNA 発現変化の検討
(Studies on plasma microRNA expression changes in multiple system atrophy and Parkinson's disease)

多系統萎縮症は成人に発症する神経変性疾患で、自律神経障害、小能性運動失調症、パーキンソニズムを三大症候とし、病理学的にはα-シヌクレイン陽性グリア細胞質内封入体や基底核、小脳、脳幹部を中心とした神経細胞脱落で特徴づけられる。パーキンソン病は内服薬等による症状改善が望めるが、多系統萎縮症の治療は充分には開発されていない。多系統萎縮症とパーキンソン病は多因子疾患と考えられ、遺伝因子、環境因子、エピジェネティック因子などが複合的に関与していることが考えられるが、その発症機序は充分に解明されていない。そのため、早期診断・早期鑑別に有用なバイオマーカーの開発が望まれている。がん、感染症、神経変性疾患などに microRNA（miRNA）の発現量が変動していることが報告され、診断バイオマーカーとして期待されている。本研究では、多系統萎縮症とパーキンソン病の患者における血漿中 miRNA 発現量の変化を解析し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。microarray 解析では、MSA で発現が上昇する miRNA 4 種、低下する miRNA 13 種を同定し、RT-qPCR を用いた解析では hsa-miR-671-5p 発現量がパーキンソン病、MSA-P で上昇すること、hsa-miR-19b-3p 発現量がパーキンソン病で上昇すること、hsa-miR-24-3p 発現量が MSA-C と比べ、パーキンソン病で上昇することが示された。また、hsa-miR-19b-3p、hsa-miR-24-3p の発現量に強い相関があることが示された。これらの miRNA が、多系統萎縮症やパーキンソン病の病態や症状と関連している可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の廣瀬教授から①miRNA 精製に関する方法、②相関性が認められた 2 つの miRNA に関する見解についての質問があり、申請者は①miRNA は、血漿内に分泌された miRNA とエクソソーム内の miRNA を念頭に解析をおこなった、また、microarray によるエクソソーム内 miRNA 解析と血漿中 miRNA 解析の結果に乖離があったが、バイオマーカーを検索することを主眼に置いたため、より容易に測定できる血漿内のものを対象とした、②血漿内 miRNA 発現量は神経細胞内 miRNA 発現量と相関していない可能性もあり、今回変化が認められた miRNA は各疾患の病態のみならず、各疾患による全身状態変化や ADL 変化を反映している可能性があると回答した。次に副査の石田教授から①血漿内 miRNA の有用性、②miRNA の解析による神経変性疾患解析の有用性、③本研究の今後の展開可能性について質問があり、申請者は①中枢神経系疾患における遺伝子解析の困難性、②関連が予想された miRNA の実証実験の結果の重要性、③標的遺伝子が神経の維持機構等に関与するのであればその遺伝子の機能的解析が重要であると回答した。次に主査の畠山教授から①血漿中の miRNA を使用することに関する利点と欠点、②Gene Ontology 解析から得られた標的遺伝子予測を実際に解析した実験について質問があり、申請者は①サンプルが比較的容易に得られる利点と脳内事象を反映していない可能性を、②実際にはまだ標的遺伝子発現に対する分子生物学的な実験は行っていないことを回答した。別日程で審査した副査の今野教授から、①多系統萎縮症の診断精度、対象患者の選択について、②バイオマーカーとしての有用性についての質問があり、申請者は①多系統萎縮症の診断精度が必ずしも高くないが、definite MSA 症例を多く集めることが困難であったため、今回の検討では probable MSA の診断を満たす症例を対象とし、その後の経過も多系統萎縮症として典型的な症例のみを対象とした、②今回同定された miRNA のみで診断を行うことは困難な可能性が高いが、症状、画像所見などのものと組み合わせることや、microarray 解析による網羅的な解析をさらに行い、数多くの miRNA を組み合わせるということも有用であると回答した。

本学位論文は、microarray 解析および RT-qPCR を用いた miRNA 解析によって、MSA サブタイプ間や、MSA-P とパーキンソン病で発現量が異なる miRNA を同定したことが高く評価され、今後のバイオマーカーの開発が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。