

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	10D737	氏名	坂本 鉄平
論文題目	Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis		

(論文要旨)

【目的】非コード領域のRNA分子であるmicro RNA(miRNA)は特定のmRNAの5'末端に結合しそのmRNAを分解する。その機能によりmiRNAは増殖、分化、アポトーシスおよび細胞生存に関与している。原発性胆汁性胆管炎(PBC)は原因が特定されていない慢性的な胆管障害である。PBC患者の1/3は治療に対する反応性が悪く予後が不良であることが示されている。現在までのところmiRNAと難治性PBCとの関係は明らかではなく検討を行った。

【方法】PBC患者20例をPBCの治療薬(ウルソデオキシコール酸、ベサフィブラート)によって治療効果のあった治療効果群15例、治療に抵抗性がみられた治療抵抗群5例に分け(Table I)、治療効果に起因する血清miRNAを1769分子が搭載されたアレイを用いて解析した。

【結果】治療効果群と治療抵抗群を比較し治療開始後の血清において35分子のmiRNAが有意に上昇し(Table II)、23分子が有意に下降していた(Table III)。また、治療有効群と治療抵抗群ではmiRNAの異なるクラスター形成が認められた(Figure 1, 2)。この治療効果群と抵抗群で変化したmiRNAと臨床的パラメーターの関係を検討した。直接ビリルビン、AST、ALTの上昇はmiRNA-122の上昇と相関していた、また、AST、ALT、γGTPはmiRNA-378fの上昇と相関していた(Table IV)。一方、miRNA-4311の下降はASTとALTの下降に関係していた、さらにmiRNA-4714-3pと総ビリルビン、LDHの関係は負の相関を示していた(Table V)。

【結語】miRNAのプロファイルを決定することはPBC進展の特徴描写に役立つ1つの方法であり、将来的に治療抵抗性のPBC患者を予期するバイオマーカーとなり得る可能性がある。

Table I

Table I. Characteristics of the study groups.

Characteristic	Treatment-effective group (n=15)	Treatment-resistant group (n=5)
Gender (F/M)	15/0	4/1
Age (year)	59.3±9.0	40±14.6
TP (mg/dl)	7.79±0.62	7.82±0.57
Alb (mg/dl)	4.01±0.35	5.9±0.44
T-Bil (mg/dl)	0.67±0.24	0.85±0.46
D-bil (mg/dl)	0.21±0.15	0.32±0.11
AST (IU/l)	75±66.8	87.6±90.8
ALT (IU/l)	94.9±131.7	101.6±52.7
ALP (IU/l)	602.8±282.2	1080.4±504.4
LDH (IU/l)	246.1±56.5	246.1±65.7
γ-GTP (IU/l)	215.5±140.3	399±277.1
IgA (mg/dl)	272.4±124.6	341.2±140.5
IgG (mg/dl)	1906.3±596.2	1955.4±810.8
IgM (mg/dl)	381.9±258.4	404.4±126.1
AMA (positive/negative)	9/6	3/2
AMA-AN (positive/negative)	11/4	3/2

Table II

Table II. Statistical results of the miRNAs that were upregulated in the serum of patients with primary biliary cirrhosis.

Upregulated miRNA	P-value	Fold (resistant/effective group)
hsa-let-7f	0.026804	1.567847
hsa-let-7f-1	0.047296	1.215035
hsa-miR-122*	0.026803	1.561976
hsa-miR-1233	0.032244	1.208806
hsa-miR-1260	0.041029	1.227792
hsa-miR-136*	0.037889	1.249572
hsa-miR-150	0.039072	1.253923
hsa-miR-2053	0.039291	1.182613
hsa-miR-210*	0.031102	1.564477
hsa-miR-218-1*	0.045877	1.240002
hsa-miR-2467-3p	0.033871	1.246434
hsa-miR-3065-3p	0.053962	1.417027
hsa-miR-3123	0.043136	1.298624
hsa-miR-3173-5p	0.025762	1.376267
hsa-miR-3416-3p	0.028351	1.273818
hsa-miR-378f	0.013278	1.527677
hsa-miR-378g	0.022622	1.330441
hsa-miR-3976	0.014323	1.320455
hsa-miR-409-3p	0.032094	1.220102
hsa-miR-4424	0.041228	1.256549
hsa-miR-4335	0.007167	1.394004
hsa-miR-4655-3p	0.032221	1.254809
hsa-miR-4670-3p	0.007172	1.469381
hsa-miR-4771-3p	0.012059	1.256433
hsa-miR-504	0.026989	1.349747
hsa-miR-509-3p	0.037295	1.333731
hsa-miR-511	0.01903	1.348944
hsa-miR-542-3p	0.03619	1.344654
hsa-miR-545ac	0.035305	1.230733
hsa-miR-548f	0.046632	1.239292
hsa-miR-610	0.026332	1.228792
hsa-miR-612	0.042399	1.231725
hsa-miR-630	0.02361	1.182034
hsa-miR-659*	0.001558	1.500267
hsa-miR-802	0.040635	1.305961

Table III

Table III. Statistical results of the miRNAs that were downregulated in the serum of the patients with primary biliary cirrhosis

Downregulated miRNA	P-value	Fold (resistant/effective group)
hsa-miR-125b-2*	0.014229	0.7001
hsa-miR-1301	0.031384	0.77713
hsa-miR-2277-3p	0.02819	0.722271
hsa-miR-3136-3p*	0.003916	0.662795
hsa-miR-33b*	0.013788	0.815009
hsa-miR-340*	0.008022	0.78203
hsa-miR-3675-3p	0.015949	0.685806
hsa-miR-3689a-3p	0.015287	0.659541
hsa-miR-3690*	0.017489	0.614312
hsa-miR-360*	0.018128	0.755865
hsa-miR-4260	0.046947	0.755942
hsa-miR-4311*	0.044072	0.659274
hsa-miR-4423-3p	0.035972	0.773386
hsa-miR-4504	0.030226	0.696011
hsa-miR-4655-5p	0.038655	0.752697
hsa-miR-4714-3p*	0.007293	0.655707
hsa-miR-4720-3p	0.027112	0.719039
hsa-miR-520a-3p	0.012847	0.732509
hsa-miR-542r	0.046249	0.746099
hsa-miR-602	0.003259	0.722861
hsa-miR-607	0.043153	0.796838
hsa-miR-770-5p	0.012182	0.719445
hsa-miR-873	0.048941	0.769026

Table IV

Table IV. Association between representative upregulated miRNAs and clinical parameters in patients with primary biliary cirrhosis.

Parameter	let-7b	miR-122	miR-210	miR-378f	miR-659
TP	0.1038	0.4242	0.095	0.281	0.0973
Alb	0.1064	0.2757	-0.0793	-0.1152	-0.1483
T-Bil	0.0636	0.1186	-0.0381	-0.1196	-0.1074
D-Bil	0.3542	0.4811*	0.1879	0.0569	-0.0729
AST	0.3694	0.5539*	0.2774	0.4814*	0.3036
ALT	0.4883*	0.7018*	0.3105	0.5642*	0.3424
ALP	0.3182	0.3793	0.2231	0.2928	0.0445
LDH	-0.3468	-0.2167	-0.16	-0.1538	-0.3315
γ-GTP	0.2733	0.5706	0.296	0.5359*	0.4495*
IgG	-0.1361	0.0219	-0.0543	0.2627	0.1534
IgM	0.0957	0.1882	0.0436	-0.0893	-0.0768

Table V

Table V. Association between representative downregulated miRNAs and clinical parameters in patients with primary biliary cirrhosis.

Parameter	miR-3136-3p	miR-3689a-3p	miR-3690	miR-4311	miR-4714-3p
TP	-0.1408	-0.1996	-0.2365	-0.3657	-0.1489
Alb	0.0189	-0.1204	-0.2857	0.2015	-0.0633
T-Bil	0.3531	0.0764	-0.2528	0.0557	0.4763*
D-Bil	0.1435	-0.2297	-0.3576	-0.0678	0.3744
AST	-0.0728	-0.2675	-0.1569	-0.5766*	0.1138
ALT	-0.1218	-0.458*	-0.2569	-0.559*	0.0184
ALP	0.1701	-0.1837	-0.1857	-0.3857	0.2865
LDH	0.3869	0.5149	-0.0115	-0.1767	0.5841*
γ-GTP	-0.3012	-0.3801	-0.3301	-0.4519	-0.0204
IgG	-0.2189	-0.0718	0.2479	-0.2368	-0.3262
IgM	-0.0193	0.0584	-0.2388	-0.2487	-0.0262

Figure 1

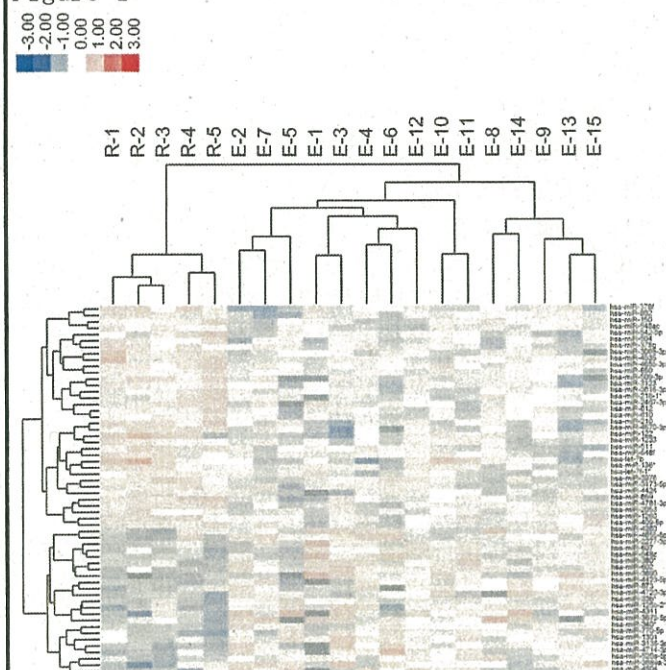
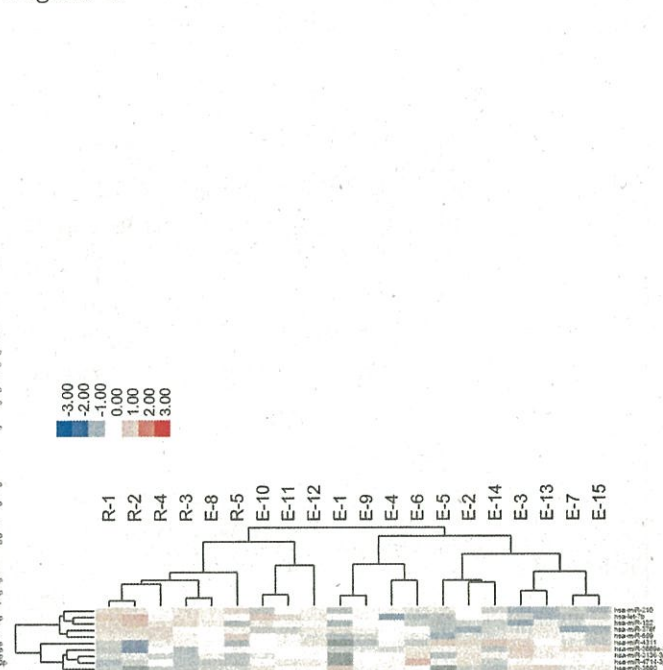


Figure 2



掲載誌名	MOLECULAR MEDICINE REPORTS 第14巻, 第4号		
(公表予定) 掲載年月	2016年10月	出版社(等)名	Spandidos Publications
Peer Review	○ 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。