

審査の結果の要旨

氏名 吉川 剛史

本研究は炎症に伴う大腸腫瘍発生の一因として、炎症に伴う **microRNA (miRNA)** 機能不全が関係していることを明らかにし、次に **miRNA** の機能を増強する薬剤を同定し、さらにこの薬剤をマウス大腸炎症性腫瘍発生モデルに投与することにより、持続炎症に伴って減弱した **miRNA** 機能を回復することで、炎症に伴う大腸腫瘍発生を抑制することができるかどうかについて検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. **miRNA** のレポーターコンストラクトを用いて、炎症性サイトカインによるストレスにより **miRNA** 機能が抑制されることを示した。その作用は **Dicer** ノックアウト細胞では認められなかったため、その効果は **Dicer** 依存性、すなわち **miRNA** 依存性であることが示された。実際の **miRNA** 標的遺伝子の発現についても同様に、炎症性ストレスにより発現が上昇した。
2. *In vivo* における炎症性ストレス下において **miRNA** 機能が抑制されるかを検討するため、**miRNA** 機能を評価するためのレポータートランスジェニックマウスを作製し、**azoxymethane (AOM)** と **dextran sulfate sodium (DSS)** を投与し、大腸炎症性腫瘍発生モデルにおける **miRNA** 機能の変化を検討した。**AOM** と **DSS** 投与後の大腸の **GFP** の発現が増加していたため、腸炎による炎症性ストレスで **miRNA** 機能が抑制されていることが示唆された。また、炎症に伴う全般的な **miRNA** 機能の減弱と類似した状況として、全般的な **miRNA** の発現が低下した **Dicer deficient mice** を用いて検討したところ、大腸炎症性腫瘍発生モデルにおいてコントロール群と比べ、腫瘍発生数が増加していた。これらの結果から、炎症によって全般的な **miRNA** 機能の減弱がおり、**miRNA** 機能の減弱が炎症に伴う大腸腫瘍発生と関連していることが示唆された。
3. **miRNA** の機能を増強する薬剤として **Rho-associated protein kinase (ROCK)** 阻害剤を同定した。**ROCK** 阻害剤の **miRNA** 増強効果の作用機序は、**miRNA** 量を増加させることなく、**miRNA** 標的 mRNA の **polyA** 短縮と mRNA の分解を促進することであった。さらに **ROCK** 阻害剤の **polyA** 短縮と mRNA の分解の促進作用は、**Polyadenylate-binding protein-interacting protein 2 (PAIP2)** プロモーター活性を増強して **PAIP2** の発現を増加させることによりもたらされることが示唆された。

4. ROCK 阻害剤をマウス大腸炎症性腫瘍発生モデルに投与したところ、ROCK 阻害剤非投与群と比較して GFP の発現は低下しており、炎症により低下した miRNA 機能が回復していることが確認された。さらに炎症の度合いはほぼ同等であったが、ROCK 阻害剤投与群の大腸腫瘍発生数が著明に減少していた。加えて Dicer deficient mice の大腸炎症性腫瘍発生モデルに ROCK 阻害剤を投与しても、ROCK 阻害剤非投与群と比較して腫瘍数は変わらなかったため、ROCK 阻害剤の効果は Dicer 依存性、つまり miRNA 依存性であることが示唆された。また、APC^{Δ14/+}マウスに ROCK 阻害剤を投与したところ、コントロール群と ROCK 阻害剤投与群で腫瘍発生数は変わらなかったため、ROCK 阻害剤は miRNA と関連のない腫瘍を抑制する効果はないことが示唆された。以上のことから ROCK 阻害剤は炎症性ストレスにより機能が低下した miRNA の機能を回復することにより、炎症に伴う大腸腫瘍発生を抑制する効果があることが示唆された。

以上、本論文は慢性炎症による全般的な miRNA の機能低下は、炎症に伴う大腸腫瘍発生に関与することを示した。また、ROCK 阻害剤は炎症による miRNA 機能低下を回復し、炎症に伴う大腸腫瘍発生を予防できる可能性があることがわかった。本論文は慢性炎症に伴う大腸腫瘍発生の分子機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。