

甲 第 号

内山 智子 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	室 繁郎
	委員(指導教員)	教授	大林 千穂

主論文

Intermittent Hypoxia Up-Regulates CCL2, RETN, and TNF α mRNAs in Adipocytes via Down-regulation of miR-452.

間歇的低酸素被曝は、脂肪細胞において micro RNA-452 の発現低下を介して CCL2、Resistin、TNF α の発現上昇を引き起こす

Tomoko Uchiyama, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Mai Makino, Sumiko Sakuramoto-Tsuchida, Ryogo Shobatake, Hiroyo Ota, Maiko Takeda, Chiho Ohbayashi, Shin Takasawa.

International Journal of Molecular Science. 2019 Apr 22;20(8).

論文審査の要旨

睡眠時無呼吸症候群では、無呼吸が睡眠時に断続的に生じ間欠的低酸素状態が惹起される。一方、睡眠時無呼吸症候群は2型糖尿病のリスクとしても知られる。本研究では、糖尿病におけるインスリン抵抗性の一因として重視されるアディポカイン（脂肪細胞由来生理活性タンパク）の変化と睡眠時無呼吸症候群の関係におけるマイクロRNAの関与を *in vitro* の実験系を用いて検討した。

分化誘導したヒトおよびマウス脂肪細胞株を間欠的に低酸素処理し、それに伴うアディポカインの変化を検討したところ、CCL2、resistin および TNF α の増加が認められた。この3種のアディポカインの発現制御に共通するマイクロRNAを *in silico* で検討したところ、miR-452 が抽出された。miR-452 は間欠的低酸素処理した脂肪細胞では発現が低下しており、脂肪細胞を miR-452 mimic で処理すると低酸素処理による CCL2、resistin、TNF α の発現増加は消失した。

これらの結果から、睡眠時無呼吸症候群では、間欠的低酸素による miR-452 発現低下を介した脂肪細胞からのアディポカインの発現変化がインスリン抵抗性をもたらすことが示唆された。本研究の結果は、睡眠時無呼吸症候群に関連する糖尿病のリスク評価や治療標的化につながる重要な研究と見做される。

参 考 論 文

1. Resveratrol induced REG III expression enhances chemo and radiosensitivity in head and neck cancer in xenograft mice.
Mikami S, Ota I, Masui T, Uchiyama T, Okamoto H, Kimura T, Takasawa S, Kitahara T.
Oncol Rep. 2019 Jul;42(1):436-442.
2. Intermittent hypoxia up-regulates gene expression of PYY, GLP-1, and NTS in enteroendocrine cells.
Shobatake R, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Makino M, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Takahashi N, Ueno S, Sugie K, Takasawa S.
Int J Mol Sci. 2019 Apr 15;20(8), 1849.
3. Clinical significance of M2 macrophages expressing heme oxygenase-1 in malignant transformation of ovarian endometrioma.
Yamada Y, Uchiyama T, Ito F, Kawahara N, Ogawa K, Obayashi C, Kobayashi H.
Pathol Res Pract. 2019 Apr;215(4):639-643.
4. Gastric-type adenocarcinoma of the duodenum arising from Brunner glands.
Uchiyama T, Hatakeyama K, Kushima R, Nakagawa K, Ohbayashi C.
Pathol Int. 2019 Mar;69(3):177-179
5. Immunohistochemical Reappraisal Regarding the Frequency of Primary Salivary

Gland Follicular Lymphoma.

Itami H, Nakamine H, Takeda M, Nakai T, Myojin T, Matsuoka M, Sasaki S, Uchiyama T, Morita K, Fujii T, Hatakeyama K, Ohbayashi C.

Int J Surg Pathol. 2019 Feb;27(1):48-54.

6. Expression of human REG family genes in inflammatory bowel disease and their molecular mechanism.

Takasawa S, Tsuchida C, Sakuramoto-Tsuchida S, Takeda M, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Misu M, Shobatake R, Uchiyama T, Makino M, Ohbayashi C.

Immunol Res. 2018 Dec;66(6):800-805.

7. NACC1, as a target of microRNA-331-3p, regulates cell proliferation in urothelial carcinoma cells.

Morita K, Fujii T, Itami H, Uchiyama T, Nakai T, Hatakeyama K, Sugimoto A, Miyake M, Nakai Y, Tanaka N, Shimada K, Yamazaki M, Fujimoto K, Ohbayashi

C. Cancers (Basel). 2018 Sep 21;10(10): E347.

8. Uterine endometrial carcinoma with DNA mismatch repair deficiency: magnetic resonance imaging findings and clinical features.

Minamiguchi K, Takahama J, Uchiyama T, Taiji R, Saito N, Okada H, Marugami N, Tanase Y, Kawaguchi R, Ohbayashi C, Kobayashi H, Hirai T, Kichikawa K.

Jpn J Radiol. 2018 Jul;36(7):429-436.

9. K-ras mutation analysis of residual liquid-based cytology specimens from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cell block

diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Sekita-Hatakeyama Y, Nishikawa T, Takeuchi M, Morita K, Takeda M, Hatakeyama K, Nakai T, Uchiyama T, Itami H, Fujii T, Mitoro A, Sho M, Ohbayashi C.

PLoS One. 2018 Mar 1;13(3):e0193692.

10. Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells.

Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, Sugie K, Takasawa S, Ueno S.

Int J Biochem Cell Biol. 2018 Feb;95: 100-107.

11. Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium.

Kishi Y, Shimada K, Fujii T, Uchiyama T, Yoshimoto C, Konishi N, Ohbayashi C, Kobayashi H.

PLoS One. 2017 Dec 18;12(12): e0189522.

12. Reg gene expression in periosteum after fracture and its in vitro induction triggered by IL-6.

Tohma Y, Dohi Y, Shobatake R, Uchiyama T, Takeda M, Takasawa S, Tanaka Y, Ohgushi, H.

Int. J. Mol. Sci. 2017 Oct 27;18(11): E2257.

13. Expression of REG family genes in human inflammatory bowel diseases and its

regulation.

Tsuchida C, Sakuramoto-Tsuchida S, Taked M, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Misu M, Shobatake R, Uchiyama T, Makino M, Pujol-Autonell I, Vives-Pi M, Ohbayashi C, Takasawa S.

Biochem Biophys Rep. 2017 Oct 23;12:198-205.

14. Up-regulation of selenoprotein P and HIP/PAP mRNAs in hepatocytes by intermittent hypoxia via down-regulation of miR-203.

Uchiyama T, Ota H, Itaya-Hironaka A, Shobatake R, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Makino M, Kimura H, Takeda M, Ohbayashi C, Takasawa S.

Biochem Biophys Rep. 2017 Jul 19;11:130-137.

15. Uterine carcinosarcoma including angiosarcoma.

Uchiyama T, Takeda M, Morita K, Nakai T, Takano M, Hatakeyama K, Takahama J, Ito F, Kobayashi H, Ohbayashi C.

Pathol Int. 2016 Oct;66(10):598-599.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに病理診断学の進歩に寄与する
ところが大きいと認める。

令和元年 11 月 12 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員

呼吸器・血液病態制御医学

教授 室 繁郎

学位審査委員(指導教員)

病理診断学

教授 大林 千穂