

## 井上 久仁子 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

皮膚筋炎における、microRNA-223 の発現低下に誘発される PKC  $\epsilon$  発現の亢進と、  
Gottron 丘疹との関連についての研究

(The effect of miR-223 on the formation of Gottron's papules via the induction of  
PKC  $\epsilon$  in dermatomyositis)

皮膚筋炎 (Dermatomyositis: DM) は特徴的な皮膚病変、骨格筋の筋力低下を主徴とする全身性炎症性自己免疫疾患である。Gottron 丘疹は、手指関節背面に見られる紫紅色の角化性丘疹であり、DM に特異的で診断価値が高く、頻度も多い。病理所見として、他の DM の皮膚病変と異なり、角質肥厚、表皮肥厚が見られることが特徴だが、その分子機構は不明である。申請者は、microRNA (miRNA) が皮膚筋炎の Gottron 丘疹の病態形成に関与している可能性があると考え、DM 患者の Gottron 丘疹部の miRNA の発現パターンを解析し、DM 患者で特異的に変化している miRNA について分析を行った。

皮膚組織から抽出した miRNA の PCR アレイの結果、microRNA-223 (miR-223) の発現が DM 及び CADM (Clinically amyopathic DM) 患者で低下していた。in situ hybridization、定量リアルタイム PCR (RT-PCR) 法により結果の再現を確認した。miR-223 のターゲット遺伝子であると予測される PKC  $\epsilon$  の発現は、免疫組織染色で DM と CADM 患者皮膚に増加を認めた。培養ケラチノサイトに miR-223 inhibitor を導入すると、PKC  $\epsilon$  蛋白の発現が増強し、細胞数が増加し、PKC  $\epsilon$  の siRNA 導入では、PKC  $\epsilon$  蛋白の低下と細胞数が減少した。以上より、miR-223 の発現低下と、それによる PKC  $\epsilon$  発現の増強が、Gottron 丘疹で表皮ケラチノサイトの増殖を促し、角質肥厚、表皮肥厚に関与していると考えられた。また、定量 RT-PCR 法により血清 miR-223 濃度を検討した結果、多発筋炎 (polymyositis: PM)、CADM を含む DM 患者群では、正常人群に比して有意な低下が認められた。

審査の過程において、変化の認められた miR から miR-223 に着目した理由、miR-223 の標的として PKC  $\epsilon$  に着目した理由、PKC  $\epsilon$  の局在と機能、Gottron 丘疹と同様に角層と表皮の肥厚が見られる尋常性乾癬と PKC  $\epsilon$  との関連、PKC  $\epsilon$  と悪性腫瘍との関連、miR-223 が低下している原因、抗 Jo-1 抗体、抗 U1-RNP 抗体と血清 miR-223 濃度との関連、miR-223 が関連している他の疾患、免疫染色による解析の注意点等について様々な質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究の結果は、miR-223 の発現低下と PKC  $\epsilon$  の発現の増強が皮膚筋炎 Gottron 丘疹の角層と表皮の肥厚の一因であることを明らかにすると共に、血清 miR-223 濃度が皮膚筋炎の皮膚症状のマーカーとして機能する可能性を示したものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一