

甲 第 号

今北 菜津子 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	矢野 寿一
論文審査担当者	委員	教授	嶋 緑倫
	委員(指導教員)	教授	伊藤 利洋

主論文

Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy

ヒストン修飾酵素 Setdb2 を介した Caveolin-1 はインフルエンザ脳症マウスモデルにおける脳浮腫を制御する

Natsuko Imakita, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Atsushi Hara, Shoko Morita-Takemura, Kei Kasahara, Akihiro Matsukawa, Akio Wanaka, Keiichi Mikasa, and Toshihiro Ito

Scientific Reports 2019 Jan 22;9(1):284

論文審査の要旨

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ感染症の経過中に急性に意識障害を生じる症候群と定義され、インフルエンザ感染症の重篤な合併症の一つである。詳細な病態は解明されておらず、疾患特異的な治療法も確立していない。申請者らはマウスにインフルエンザウイルスを経鼻感染した後に LPS を経静脈投与することにより、インフルエンザ脳症モデルを確立した。

申請者らはインフルエンザ脳症モデルにおいて、脳で炎症性サイトカインおよび I 型インターフェロンの発現が上昇しており、脳血管内皮細胞で、血液脳関門の機能維持に重要な Caveolin-1 の発現が低下し、ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基 (H3K9) のメチル化酵素で転写抑制に関わる SET domain bifurcated 2 (Setdb2) の発現が上昇していることを見出した。また、Caveolin-1 のプロモーター領域で H3K9 のメチル化レベルが上昇していることを明らかにした。

本研究はインフルエンザ脳症において、I 型インターフェロンの発現上昇により Setdb2 の発現が上昇し、H3K9 のメチル化を介して Caveolin-1 の発現が抑制され、血液脳関門の透過性が亢進し、脳浮腫に至るという新規の発症機構を提唱するものである。従って、インフルエンザ脳症の病態解明において有意義な研究成果であり、今後 Setdb2 および Caveolin-1 の制御による治療への応用発展も期待できる。

参 考 論 文

1. 脳腫瘍開頭摘出術後に発熱を認めた1例
今北菜津子、笠原敬. 日本化学療法学会雑誌 63 卷 2 号 Page198-202(2015.03)
2. 特発性胆嚢穿孔の1例
今北菜津子、渋谷充彦、中堀輔、林史郎、山本克己、市場誠、東本好文、足立史朗、中田早紀、保本卓. 胆と膵 33 卷 8 号 Page703-708(2012.08)
3. Risk factors of catheter-related bloodstream infection caused by *Bacillus cereus*: Case-control study in 8 teaching hospitals in Japan.
Kutsuna S, Hayakawa K, Kita K, Katanami Y, Imakita N, Kasahara K, Seto M, Akazawa K, Shimizu M, Kano T, Nei T, Hayashi T, Mori N, Yabuki T, Ohmagari N. *Am J Infect Control*. 2017 Nov 1;45(11):1281-1283
4. *Mycobacterium wolinskyi* Peritonitis after Peritoneal Catheter Embedment Surgery.
Fujikura H, Kasahara K, Ogawa Y, Hirai N, Yoshii S, Yoshihara S, Ogawa T, Yonekawa S, Imakita N, Nishioka Y, Yoneda T, Yoshida K, Samejima KI, Tanabe K, Saito Y, Yano H, Mikasa K. *Intern Med*. 2017 Nov 15;56(22):3097-3101
5. Aortic dissection in an patient with human immunodeficiency virus infection that was diagnosed at autopsy: A case report
Uno K, Kasahara K, Kajita A, Hishiya N, Imakita N, Imai Y, Konishi M, Ogawa

Y, Hirai N, Ogawa T, Nakamura-Uchiyama F, Yonekawa S, Hirata K, Nakai T, Obayashi C, and Mikasa K. Journal of Nara Medical Association. 2017 Dec 68 (4/5/6):47-52

6. 抗 HIV 治療中の HIV 感染者における甲状腺機能異常
宇野健司、古西満、治田匡平、青井博志、谷口美苗、笠原敬、中村（内山）
ふくみ、小川拓、山田豊、今井雄一郎、梶田明裕、今北菜津子、米川真輔、
平田一記、三笠桂一. 日本エイズ学会誌 18 巻 1 号 Page51-57(2016.02)
7. A case of anti-GBM glomerulonephritis superimposed on HBV-associated
membranous nephropathy
Yamamoto T, Oseto S, Imakita N, Inada M, Fukunaga M. CEN Case Rep. 2013
Nov;2(2):239-247
8. Hyponatremia associated with demyelinating disease of the nervous system
Mori D, Nagayama I, Yamaguchi Y, Itano S, Imakita N, Takeji M, Yamauchi A.
CEN Case Rep. 2013 May;2(1):84-89
9. 膜性腎症に著明な半月体形成を合併した溶連菌感染後糸球体腎炎の 1 例
松田潤、長山郁恵、山口嘉土、板野精之、森大輔、今北菜津子、竹治正展、
山内淳. 日本腎臓学会誌 55 巻 4 号 Page567-573(2013.05)
10. 長期にわたる Crohn 病の経過中に薬剤性肉芽腫性間質性腎炎を呈した 1
例
板野精之、長山郁恵、山口嘉土、森大輔、今北菜津子、竹治正展、山内淳.

11. 原発性胆汁性肝硬変の経過中に膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎を合併した 1 例

森大輔、角谷裕之、山口嘉土、板野精之、今北菜津子、松田潤、村田尚子、竹治正展、山内淳. 日本腎臓学会誌 54 卷 4 号 Page550-555(2012.05)

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

平成 31 年 3 月 5 日

学位審査委員長

微生物学

教授 矢野 寿一

学位審査委員

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員(指導教員)

免疫学

教授 伊藤 利洋