

学位授与番号：甲 1066 号

氏 名：小林 賢司

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 28 日

学位論文名：

Involvement PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis.

（PARK2 介在性ミトファジーによる特発性肺線維症病態の制御）

学位論文審査委員長：教授 吉田清嗣

学位論文審査委員：教授 岡部正隆 教授 横尾隆

論文要旨

氏名	小林 賢司	指導教授名	桑野 和善
主論文			
Involvement PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. (PARK2 介在性マイトファジーによる特発性肺線維症病態の制御)			
Kenji Kobayashi, Jun Araya, Shunsuke Minagawa, Hiromichi Hara, Nayuta Saito, Tsukasa Kadota, Nahoko Sato, Masahiro Yoshida, Kazuya Tsubouchi, Yusuke Kurita, Saburo Ito, Yu Fujita, Naoki Takasaka, Hirofumi Utsumi, Haruhiko Yanagisawa, Mitsuo Hashimoto, Hiroshi Wakui, Jun Kojima, Kenichiro Shimizu, Takanori Numata, Makoto Kawaishi, Yumi Kaneko, Hisatoshi Asano, Makoto Yamashita, Makoto Odaka, Toshiaki Morikawa, Katsutoshi Nakayama, Kazuyoshi Kuwano.			
The Journal of Immunology. 2016; 197(2): 504-16.			
要旨			
<p>特発性肺線維症 (IPF)の線維化進展において重要とされる早期線維化巣 (FF)は、筋線維芽細胞の集簇により形成される。オートファジーは、この筋線維芽細胞分化の制御に関与している。一方、ミトコンドリア選択的なオートファジーであるマイトファジーが不十分になることで細胞内の活性酸素種 (ROS)は増加し、この ROS は筋線維芽細胞分化誘導における細胞内シグナル経路を調整していると報告されている。そこで、我々は IPF 病態に関与する筋線維芽細胞分化への、マイトファジーの制御の役割に関して検討した。in vitro の検討ではヒト肺線維芽細胞 (LF)を用いた。IPF 肺組織の免疫組織化学染色を行った。特にマイトファジー制御の標的因子として PARK2 に注目し、PARK2 ノックアウトマウスを用いてブレオマイシン (BLM)誘導性肺線維症マウスモデルでの検討を行った。我々は、PARK2 ノックダウンによるマイトファジーの阻害により筋線維芽細胞分化と増殖が誘導され、それには platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-PI3K-AKT シグナル経路の活性化が関与していること、またこれらは抗酸化剤や PDGFR 阻害剤である AG1296 により抑制されることを明らかにした。マイトファジーの阻害により誘導された PDGFR シグナルの活性化は、更にオートファジーを抑制するため、マイトファジーの阻害と PDGFR の活性化との間には持続的なループが形成されている可能性が示唆された。IPF 肺では正常肺と比較して PARK2 の発現が低下しており、また PDGFR のリン酸化は亢進していた。また、PARK2 ノックアウトマウスでは野生型と比べ BLM による肺線維化進展は有意に亢進しており、この亢進は AG1296 投与により抑制された。以上より、主に PARK2 発現の低下による不十分なマイトファジーによって PDGFR-PI3K-AKT シグナルの活性化が誘導されることが、FF の形成における筋線維芽細胞分化・増殖のメカニズムとなり IPF 病態に関与する可能性が示唆された。</p>			

学位論文審査結果の要旨

小林賢司氏の学位申請論文は主論文1編参考論文3編からなり、主論文の邦題は「PARK2 介在性マイトファジーによる特発性肺線維症病態の制御」で2016年の *Journal of Immunology* 誌に掲載された。以下、論文の要旨と審査委員会の審査結果を報告する。

平成30年2月20日、岡部正隆教授、横尾隆教授、桑野和善教授ご臨席のもと、公開学位審査会を開催し、小林氏による研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。席上、

- ・ 特発性肺線維症が高齢者に多い理由は何か？
- ・ PDGFR のリガンドの関与について検証したか？
- ・ 筋線維芽細胞の由来となる細胞は何か？
- ・ *In vivo* マウス実験でのブレオマイシンによる線維化誘導はそもそも必要なのか？
- ・ mTOR 阻害剤によるマイトファジー活性効果は検討したか？
- ・ 特発性肺線維症で PARK2 の発現が低下するメカニズムは何か？
- ・ 新規薬剤とマイトファジーとの関係は？

など多数の質問があり、小林氏はこれまでの膨大かつ多岐にわたる研究成果や文献情報も交えながら極めて的確に回答し、活発な議論がなされた。その後、岡部、横尾両教授と慎重に審議した結果、本論文は特発性肺線維症の線維化進展において PARK2 を介したマイトファジーがその病態に関与していることを突き止め、さらに本研究の成果を基盤とした新規治療戦略が示されており、学位論文として十分価値があるものと認めた次第である。