

学位授与番号：甲 1100 号

氏 名：齋藤 那由多

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 13 日

学位論文名：

**Involvement of Lamin B1 reduction in accelerated cellular senescence during COPD pathogenesis.**

(慢性閉塞性肺疾患病態における細胞老化亢進への Lamin B1 発現低下の役割)

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 金城雄樹 教授 松浦知和

# 論文要旨

氏名	齋藤 那由多	指導教授名	桑野 和善
<p>主論文 Involvement of Lamin B1 reduction in accelerated cellular senescence during COPD pathogenesis (慢性閉塞性肺疾患病態における細胞老化亢進への Lamin B1 発現低下の役割) Nayuta Saito, Jun Araya, Saburo Ito, Kazuya Tsubouchi, Shunsuke Minagawa, Hiromichi Hara, Akihiko Ito, Takayuki Nakano, Yusuke Hosaka, Akihiro Ichikawa, Tsukasa Kadota, Masahiro Yoshida, Yu Fujita, Hirofumi Utsumi, Yusuke Kurita, Kenji Kobayashi, Mitsuo Hashimoto, Hiroshi Wakui, Takanori Numata, Yumi Kaneko, Hisatoshi Asano, Makoto Odaka, Takashi Ohtsuka, Toshiaki Morikawa, Katsutoshi Nakayama, Kazuyoshi Kuwano. The Journal of Immunology. 2019 Mar 1;202(5):1428-1440. doi: 10.4049/jimmunol.1801293. Epub 2019 Jan 28.</p>			
<p>要旨</p> <p>【背景・目的】 Lamin B1 発現低下は、細胞老化の進行に関与する。慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease (COPD))発症の病因として、ラパマイシン標的タンパクキナーゼ (Mechanistic target of rapamycin kinase (MTOR)) 経路の活性化と、障害ミトコンドリアの蓄積が報告されている。本研究では、COPD 患者肺において Lamin B1 発現が低下しており、MTOR 活性化とミトコンドリアの蓄積により喫煙刺激誘導性の細胞老化が亢進に関与するという仮説をたてた。</p> <p>【方法】 COPD の病態進展への Lamin B1 の関与を検討するため、Lamin B1 タンパク発現、MTOR 活性、ミトコンドリア量、細胞老化を、喫煙刺激を行った培養気道上皮細胞、長期喫煙暴露マウスモデル、そして COPD 患者肺で評価した。</p> <p>【結果】 気道上皮細胞では、喫煙刺激によるオートファジー分解により Lamin B1 発現が低下した。Lamin B1 発現低下は、DEP ドメイン複合 MTOR 結合タンパク (DEPTOR) を介し、MTOR を活性化し、細胞老化を亢進させた。MTOR 活性化は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体ガンマ共同因子 16 (PGC-16) 制御性のミトコンドリア合成亢進に関与する。長期喫煙暴露マウス肺、COPD 患者肺でも Lamin B1、DEPTOR タンパクの発現低下、MTOR 活性化、ミトコンドリア量の増加、そして、細胞老化の亢進を認めた。糖尿病治療薬であるメトフォルミンは、DEPTOR の発現を亢進させることにより気道上皮細胞の細胞老化亢進、ミトコンドリアの蓄積を抑制した。</p> <p>【結論】 Lamin B1 発現低下は肺老化の指標であるだけでなく、COPD 病態での MTOR 活性化を介した細胞老化亢進に関与することが示唆された。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

齋藤那由多氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文の邦題は「慢性閉塞性肺疾患病態における細胞老化亢進への Lamin B1 発現低下の役割」で2019年の *The Journal of Immunology* 誌に掲載された。以下、審査委員会の審査結果を報告する。

2019年3月5日、桑野和善教授ご臨席のもと、審査委員長吉田清嗣および金城雄樹、松浦知和両教授を審査委員として公開学位審査会を開催し、齋藤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、

- ・ヒト気道上皮細胞を採取して分離し実験に至る経緯はどのような方法か？
- ・COPD患者で Lamin B1 の発現低下が観察されるが、この現象で病態を説明できるのか？
- ・タバコのどの成分が COPD 病態と関与しているのか？
- ・COPD モデルマウスは存在するか？
- ・Lamin B1 のノックダウンで mTOR が活性化するメカニズムは何か？
- ・メトフォルミン投与患者の COPD 発症との関係は？
- ・COPD を早期に見つける検査は何が有効か？

など20に及ぶ質問があり、齋藤氏はこれまでの膨大かつ多岐にわたる研究成果や内外の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、金城、松浦両教授と慎重に審議した結果、本論文は COPD 発症の病因として、喫煙刺激によって Lamin B1 の発現低下が惹起され、それに起因する細胞老化亢進が関与していることを突き止めたこと、さらに本研究の成果から、現在根本的な治療法がない COPD に対して2型糖尿病治療に使われているメトフォルミンが有効である可能性があるというドラッグリポジショニングを見据え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。