

## 論文の内容の要旨

氏名：高橋麻衣

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ミトコンドリアを介した鉄代謝による肺線維症の病態制御

特発性肺線維症は原因不明の間質性肺炎の中の約半数を占める頻度の高い疾患である。予後不良であり、根本的な治療法は確立していないが、危険因子として喫煙が知られている。近年タバコ煙による呼吸器疾患発症の新たなメカニズムとして鉄代謝が注目されている。また、細胞小器官であるミトコンドリアも呼吸器疾患の病態形成に重要な役割を果たしていることが知られており、マウスモデルにおいて喫煙により肺胞上皮細胞のミトコンドリアに鉄が沈着し、気道炎症、気腫性変化、粘液線毛運動異常を引き起こし、慢性閉塞性肺疾患の病態形成に関与することが報告されている。そこで同じ喫煙を危険因子とし、肺胞上皮細胞死が病態に重要と考えられている肺線維症の発症メカニズムへの鉄代謝の役割について検討を行った。鉄キレート剤(Deferoxiamine、DFO)投与はタバコ煙抽出液(CSE)による肺胞上皮細胞死を抑制した。喫煙による肺胞上皮細胞のミトコンドリア損傷はプログラム細胞死に関与していることが知られているが、鉄代謝による細胞死制御がミトコンドリア損傷に関与しているかを評価するため、DFO存在下でミトコンドリア膜電位をTMREで、ミトコンドリアROS産生をMitoSOXで染色することで評価した。CSE刺激によるミトコンドリア損傷をDFOは抑制し、鉄代謝はミトコンドリア損傷を抑制することにより肺胞上皮細胞死を減少させていることが示唆された。さらにDFOはCSE刺激による肺胞上皮細胞外へのミトコンドリア由来Damage-associated molecular patterns (DAMPs)であるミトコンドリアDNA放出を抑制した。ミトコンドリアDNAは、ミトコンドリアから放出されインフラマソームを活性化し炎症を引き起こし、疾患に関与することが知られている。鉄代謝はタバコ煙によるミトコンドリアDNAの細胞外放出にも関与している可能性が示唆された。肺胞上皮細胞死に続く修復過程における上皮間葉転換(EMT)は肺線維化に重要な役割を示すが、その過程における鉄代謝やミトコンドリア損傷の関与について検討するため、鉄キレート剤とミトコンドリア標的抗酸化剤の影響について検討を行った。TGF- $\beta$ 刺激によるEMTはWestern blotting法で上皮細胞のマーカーであるE-cadherinの発現の低下と間葉系細胞のマーカーであるvimentinの増強で評価した。鉄キレート剤とミトコンドリア標的抗酸化剤投与はTGF- $\beta$ による肺胞上皮細胞のEMTを抑制した。生体内での鉄代謝の役割を検討するためブレオマイシン(BLM)によるマウス肺線維症モデルに鉄キレート剤を経気道投与した。DFO投与によりBLM投与28日目の肺線維化の生化学的指標であるヒドロキシプロリン量は低下し、組織学的指標であるアシュクロフトスコアも低下した。以上によりDFOはマウス肺線維症モデルにおいて肺の線維化を抑制しており、生体内でも鉄代謝が肺の線維化を制御している可能性が示唆された。本研究で鉄キレート剤DFOが肺胞上皮細胞死やEMTを抑制し、鉄代謝とミトコンドリア損傷が肺線維症の病態に関与していることが明らかとなり、新たな肺線維症の治療ターゲットになる可能性が示唆された。