

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 武井正美

（副査） 教授 照井正 教授 増田しのぶ

教授 大島猛史

原因不明である間質性肺炎の約半数を占める特発性肺線維症の発症機序を鉄代謝の観点から検討し、ミトコンドリア損傷が鉄代謝により障害される可能性を検討した。この機序を解明するためタバコ煙の鉄と高い親和性に着目した。その結果、タバコ煙抽出液(Cigarette Smoke Extract : CSE)による肺胞上皮細胞死が鉄キレート剤(Defoxamine : DFO)で抑制された。さらに、喫煙とミトコンドリア損傷が肺胞上皮細胞プログラム細胞死に関与しているとの既知の知見に着目し、検討を行った。DFO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上皮間葉転換(Epithelial mesenchymal transition : EMT)を抑制した。以上より、鉄代謝による肺上皮細胞死やEMTがミトコンドリア障害により促進されることが重要であることを示した。さらに、この機序をin vivoで確認するためにブレオマイシン投与によるマウス肺線維症モデル実験系を使用し、鉄キレート剤の経気道投与がin vivoでも肺線維症の発症を抑制することを示した。

この研究は、鉄代謝によるミトコンドリア障害が特発性肺線維症の発症機序に重要な働きをすることを初めて明らかにした研究で、方法論、研究結果も適正なものである。よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 31 年 2 月 27 日