

別紙 1 - 1

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 中原 義夫

論 文 題 目

Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic property in pulmonary fibrosis

(肺線維症において抗線維化作用を持つメフリン陽性線維芽細胞)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

秋山 真志 


名古屋大学教授

委員

日比 真晴 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学准教授

指導教員

橋本 直紀 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ヒト検体を用いた特発性肺線維症(IPF)肺を構成する細胞のトランスクリプトーム解析によって、メフリンは線維芽細胞に特異的に発現していることが明らかになった。組織学的検討の結果、IPF 肺組織上においてメフリンは IPF に特徴的な、活動性の線維化病変を示す fibroblastic foci に特異的に発現していることが明らかになった。これらのことから、メフリンは肺線維症の病態形成に関わる分子であることが示唆された。メフリンノックアウト(KO)マウスに肺線維症を誘導すると、野生型(WT)マウスと比較して線維化が高度に見られた。KO マウス肺から単離した線維芽細胞では Transforming growth factor  $\beta$ (TGF- $\beta$ )によって細胞外マトリックス(ECM)産生や細胞老化が過剰に誘導された。KO マウス肺線維芽細胞にメフリン遺伝子を過剰発現させると、これらの表現型は抑制された。これらのことから、メフリン陽性肺線維芽細胞には肺線維症の病態形成において線維化を抑制する役割を持つことが示唆された。



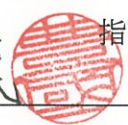

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.メフリンは肺のみならず、全身の諸臓器に存在する間葉系間質細胞(MSCs)および線維芽細胞に局在していることが知られており、他の臓器の線維症においても抑制的な役割を持つ可能性があることが示唆される。既に動物モデルにおいて心臓線維化においてメフリンは線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に抑制的な作用を持つことが報告されている。また膀胱癌の動物モデルにおいても、癌関連線維芽細胞(CAF)の一部にメフリンが発現しており、癌の進行に抑制的な機能を持つことが報告されている。
- 2.メフリンは GPI アンカー型膜蛋白の一種で、細胞外に分泌されることが報告されている。今回の検討ではウエスタンブロット法を用いて、肺線維症を誘導したマウスの血清や気管支肺胞洗浄液(BALF)中のメフリンを検出し、肺線維症の進行との関連が見られた。これらのことからメフリンは肺線維症の疾患活動性のバイオマーカーとなりうると思う。今後、ヒト検体を用い、より定量性を高めたメフリンの検出系を確立し、その臨床的意義を検討することが期待される。
- 3.メフリンは細胞外に分泌される蛋白であり、本研究では培養上清中のメフリンが KO マウス肺線維芽細胞に作用して、過剰な ECM 産生や細胞老化が抑制されることが示された。将来的に、その分子メカニズムを明らかにすることにより新たな治療ターゲットの発見や創薬につながることを期待される。

本研究は、肺線維症の新たなバイオマーカー、治療法を見出す上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	中原 義夫
試験担当者	主査	秋山 真志 	副査 <sub>1</sub>	日比 英晴 
	副査 <sub>2</sub>	豊岡 伸哉 	指導教員	橋本 直純 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 他の臓器におけるメフリン陽性細胞の機能について</li> <li>2. メフリンのバイオマーカーへの応用に関する展望について</li> <li>3. メフリンの肺線維症治療への応用に関する展望について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				