

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 鈴木 淳

論 文 題 目

BMP3b is a Novel Anti-Fibrotic Molecule Regulated by Meflin in Lung Fibroblasts
(BMP3b は肺線維芽細胞において Meflin によって制御される新規抗線維化分子である)

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 松田 直之

名古屋大学教授

委員 豊國 伸哉

名古屋大学教授

指導教授 石井 誠

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、マウス肺より初代肺線維芽細胞を単離して遺伝子発現の網羅的解析を行い、bone morphogenic protein 3b (BMP3b)が meflin 欠損かつ TGF- β 刺激で最も低下する分子であることを示した。マウス・ヒトの肺を用いた単一細胞 RNA シークエンスのデータベースにおいて、BMP3b 発現細胞は meflin 同様、線維芽細胞を含む間質系細胞の一部に集簇していることを確認した。*Bmp3b* 欠損肺線維芽細胞では TGF- β 刺激で誘導される異常な線維形成が増強し、*Bmp3b* 欠損マウスではシリカナノ粒子誘導肺線維症が悪化した。Meflin が抑制された肺線維芽細胞においてもリコンビナント BMP3B の補充により TGF- β で誘導される過剰な細胞外マトリックス増加は抑制され、BMP3b が meflin 陽性肺線維芽細胞の抗線維化作用を部分的に担うことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Meflin・BMP3b 欠損マウスを用いたシリカナノ粒子誘導肺線維症モデルにおいて、肺内の炎症細胞浸潤や肺組織中の炎症性サイトカイン発現が野生型マウスと異なるかを比較した。各欠損マウスの肺線維症モデルでは、野生型と比較して気管支肺泡洗浄液中の好中球数や肺組織中の炎症性サイトカインに差を認めず、Meflin や BMP3b が好中球性炎症の制御よりもむしろ線維化の制御に関与していることが示唆された。
2. 肺線維芽細胞やシリカナノ粒子誘導肺線維症マウスモデルでは BMP3b 欠損により TGF- β で誘導される SMAD2 のリン酸化が亢進したが、肺線維芽細胞に対してリコンビナント BMP3B を投与しても TGF- β で誘導される SMAD2 のリン酸化は抑制されなかった。他臓器における BMP3b の研究では SMAD2/3 以外の経路 (SMAD1/5/8, Akt, PPAR γ 等) に関与することが報告されており、肺線維芽細胞でもこれら別経路を調節している可能性が想定された。
3. 健常者・肺線維症患者の肺を用いた単一細胞 RNA シークエンスにおいて、BMP3B は線維芽細胞を含む間質系細胞の一部に集簇して発現しており、他の BMPs でこの傾向は見られなかった。肺線維症患者から単離された肺線維芽細胞では、健常者由来と比較して BMP3B の遺伝子発現が抑制されていた。肺線維症患者由来の肺線維芽細胞に対してリコンビナント BMP3B を投与した実験では、過剰な細胞外マトリックスの抑制が確認された。線維芽細胞で BMP3B 発現が低下している肺線維症患者に対してリコンビナント BMP3B の補充療法を行うことは、治療応用に繋がる可能性が示唆された。

本研究は、肺線維症の新たな治療開発において、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	鈴木 淳
試験担当者	主査 秋山 真志		副査 ₁ 松田 直之	
	副査 ₂ 豊國 伸哉		指導教授 石井 誠	
(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">1. MeflinやBMP3bが炎症を制御している可能性について2. BMP3bが抗線維化作用を示す機序について3. 臨床応用の可能性について <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>				