

(様式6)

須永浩章氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in *Elovl6*-deficient mice

(*Elovl6*欠損マウスにおける脂肪酸分画の変化は肺線維症を引き起こす)

Nature Communications 4: 2563, 2013

Hiroaki Sunaga, Hiroki Matsui, Manabu Ueno, Toshitaka Maeno, Tatsuya Iso, Mas Rizky A.A. Syamsunarno, Saki Anjo, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi

論文の要旨及び判定理由

慢性進行性の呼吸疾患である特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) の発生機序の一つとして、肺サーファクタントタンパクの代謝異常による肺胞上皮細胞の傷害が示唆されています。その肺サーファクタントは脂質・タンパク質複合体で、90%は脂質で構成されます。脂質は生体内で脂肪酸を原料として脂肪酸合成系によって供給されますが、須永氏は脂肪酸の鎖長を伸長する酵素であるElongation of very long chain fatty acid 6 (*Elovl6*) に注目し、マウスを使った研究で脂肪酸組成の調節に重要な役割を果たしている*Elovl6*の発現が、肺線維症においてどのように変化するのかを明らかにし、肺における脂肪酸組成の変化と肺線維症の病態形成との関連について解明しました。

肺線維症マウスはブレオマイシン (BLM) を経気道投与することにより作製されました。*Elovl6*の発現及び活性は、免疫組織化学染色、Real-time PCR、及びElongase Activityで比較検討されました。

肺線維症マウスでは比較対照群マウスと比較して、著明な*Elovl6*の発現低下及び活性低下を認めました。またヒトIPF検体でも*Elovl6*発現低下が認められました。

*Elovl6*欠損マウスへのBLM投与は、肺線維症の増悪を認め、脂肪酸分画でパルミチン酸分画の増加とオレイン酸分画の減少、さらに、TGF- $\beta$  1発現量、活性型Caspase3発現量、そしてTUNEL陽性細胞の有意な増加を認めました。また、*Elovl6*をノックダウンさせた実験で、ROS産生、活性型Caspase3発現、TGF- $\beta$  1発現量の増加を認めました。

次に、培養した肺胞II型上皮細胞 (LA-4) に*Elovl6*をノックダウンした実験において、パルミチン酸分画の増加とオレイン酸分画の減少を認め、*Elovl6*欠損マウスと同じような脂肪酸組成の変化が観察されました。また、TGF- $\beta$  1発現量、活性型Caspase3発現量、TUNEL陽性細胞の有意な増加も認められました。さらに、LA-4細胞にパルミチン酸を添加した実験において、同様のTGF- $\beta$  1発現量、活性型Caspase3発現量、TUNEL陽性細胞の増加

が認められました。

以上の結果から、肺サーファクタントの生成場所であるII型肺胞上皮細胞において、E1ov16の発現の減少、活性の低下が起こると、肺胞上皮の脂肪酸組成のバランスが変化し、酸化ストレスが増加してアポトーシス及びTGF- $\beta$  1の発現が誘導され、肺線維症に進展する可能性が示唆されました。

本研究の成果は、昨年10月、Nature Communications (IF:10.015) に掲載、発表されました。

以上の理由により、本研究は博士（保健学）の学位に値するものと判定しました。

(審査 平成26年2月10日)

審査委員

主査 群馬大学大学院教授  
生体情報検査科学講座 高山清茂 印

副査 群馬大学大学院教授  
生体情報検査科学講座 嶋田淳子 印

副査 群馬大学大学院教授  
リハビリテーション学講座 土橋邦生 印

参考論文

1. Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD1) Augments Saturated Fatty Acid-Induced Lipid Accumulation and Inhibits Apoptosis in Cardiac Myocytes  
(Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD1) は心筋細胞において、飽和脂肪酸が誘導する脂質積を増強し、アポトーシスに抑制的に働く)  
PLoS One 7(3): e33283, 2012  
Matsui H, Yokoyama T, Sekiguchi K, Iijima D, Sunaga H, Maniwa M, Ueno M, Iso T, Arai M, Kurabayashi M
2. Pressure mediated hypertrophy and mechanical stretch up-regulate expression of the long form of leptin receptor (ob-Rb) in rat cardiac myocytes  
(ラット心筋細胞における圧負荷心肥大および伸展刺激は、レプチンおよびレプチンレセプターの発現を増加させる)  
BMC Cell Biology 13: 37, 2012  
Matsui H, Yokoyama T, Tanaka C, Sunaga H, Koitabashi N, Takizawa T, Arai M, Kurabayashi M

(様式6, 2頁目)

最終試験の結果の要旨

- ① Evolv6が2001年に発見されてから今までに報告されている作用について、
- ② パルミチン酸がII型肺胞細胞のどこで増加するのかについて、および
- ③ パルミチン酸の増加がROSの増加を引き起こすメカニズムについて

試問し満足すべき解答を得た。

(試験:平成26年2月10日)

試験委員

主査	群馬大学大学院教授 生体情報検査科学講座	高山清茂 印
副査	群馬大学大学院教授 生体情報検査科学講座	田淳子 印
副査	群馬大学大学院教授 リハビリテーション学講座	土橋邦生 印

試験科目

- ① Evolv6が2001年に発見されてから今日までに報告されている作用について 合・否
- ② パルミチン酸がII型肺胞細胞のどこで増加するのかについて、 合・否
- ③ パルミチン酸の増加がROSの増加を引き起こすメカニズムについて 合・否