

難波 卓司 論文審査の要旨

論文題目

Leflunomide による肺線維化における Epithelial-Mesenchymal Transition 誘導の役割

本論文は、leflunomide による肺線維症の発症機構について解析したものである。その結果を以下に述べる。

Leflunomide 代謝活性化体である A771726 が、肺胞上皮 II 型細胞において、肺線維症の発症に重要な役割を果たしている上皮間葉移行(Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT)を誘導することを見出した。A771726 は uridine 合成に重要な dihydroorotate dehydrogenase (DHODH)を阻害することで免疫細胞の増殖を抑制し、抗リウマチ作用を示すことが知られている。A771726 は、これまで EMT の誘導に重要であると考えられていた TGF- β 1 経路を介さず、DHODH 阻害による uridine の枯渇を介して、Notch 経路の活性化し、SIP1 (EMT を誘導する転写因子) を誘導することで、EMT を誘導することを示唆した。次に代表的な肺線維症動物モデルである bleomycin 誘導性肺線維化モデルに leflunomide を投与したところ、肺での EMT が促進され、線維化も増悪した。さらに uridine を追加して投与したところ、この leflunomide による EMT 誘導及び線維化の増悪が抑制された。これらの結果から leflunomide は EMT 誘導を促進することで、肺線維化を増悪させることが示唆された。

以上の結果から、leflunomide は肺胞上皮 II 型細胞において、DHODH 阻害を介して EMT を誘導することで、肺線維化を増悪していることが示唆された。このように本研究は、薬剤性肺線維症の発症機構に、薬剤による EMT の誘導が関与していることを初めて示したものである。従って、本論文は博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 薬学微生物学分野

教授 水島 徹



審査委員 薬学生化学分野

教授 杉本 幸彦






審査委員 薬物活性学分野

准教授 磯濱 洋一郎



試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	難波 卓司
試験担当者	<p>教授 水島 徹 </p> <p>教授 杉本 幸彦 </p> <p>准教授 磯濱 洋一郎 </p>		
(成績)			
合格 ・ 不合格			
(試験の結果の報告)			
試験担当者全員は、難波 卓司 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。			