



## Inhibiting Skp2 E3 ligase suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 美甘, 真史 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3343">http://hdl.handle.net/10271/3343</a>

## 論文審査の結果の要旨

間質性肺炎の中でも、特に特発性肺線維症 (IPF) は進行性の線維化を伴う予後不良な疾患である。ユビキチンシステムはタンパク質の細胞内安定性を制御するメカニズムであるが、肺の線維化との関連は不明である。申請者らのグループはユビキチンリガーゼ (E3) の 1 つである Skp2 (標的タンパク質は CDK inhibitor である p27 や p57 など) が、腎の線維化に重要であることを報告した。この知見を基に、ブレオマイシン (BLM) 誘導性肺線維症モデルを用いて、肺線維化における Skp2 の関与を検討した。

C57B6/J wild type (WT)、*Skp2*<sup>+/-</sup> および *Skp2*<sup>-/-</sup> (*Skp2* KO) マウスに BLM を投与すると、WT マウスと比較して、*Skp2* KO マウスでは肺線維化 (I 型 collagen と fibronectin の蓄積) は抑制されていた。vimentin、Ki67 および p27 の免疫組織染色を行うと、BLM 投与 WT マウスでは、vimentin 陽性細胞 (線維芽細胞) における p27 発現量が減少し、増殖能が増加していたが、*Skp2* KO マウスではこの変化が抑制されていた。*Skp2* 阻害薬投与群では非投与群と比較して、BLM 投与 WT マウスの肺線維化は抑制され、*Skp2* 阻害薬投与群の vimentin 陽性細胞における p27 発現量が増加し、増殖能が減少していた。また、*Skp2* 阻害薬投与群では、BLM 投与後早期に増加するアポトーシス (肺胞上皮細胞) は抑制されたが、p27 とは異なるタンパク質の関与が示唆された。以上の結果から、申請者らは、*Skp2* による p27 発現抑制が線維芽細胞の増殖とそれに伴う肺線維化を促すこと、さらに *Skp2* 阻害薬が肺線維化を抑制することを明らかにした。

審査委員会は、IPF 治療において、*Skp2* が分子標的となりうる可能性を見出したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 岩下 寿秀

副査 梶村 春彦

副査 鈴木 哲朗