The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Loss of FCHSD1 leads to amelioration of chronic obstructive pulmonary disease
Author(s)	川﨑, 貴裕
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85340
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　名 Name	川﨑　貴裕
論文題名 Title	Loss of FCHSD1 leads to amelioration of chronic obstructive pulmonary disease （FCHSD1欠損により慢性閉塞性肺疾患が改善する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

慢性閉塞性肺疾患（COPD）　ではタバコの煙などの刺激物質によって誘発される酸化ストレス、およびそれに伴って起こる肺内の種々の細胞でのアポトーシス、炎症反応などが疾患の進行にかかわることが指摘されている。しかしながら、それらの病態の基盤となるシグナル伝達経路がどのように制御されているのかは詳細不明である。また、F-BAR ファミリー分子は細胞内の分子の移動に関与し、さまざまな疾患との関連することが報告されつつあるが、ファミリー分子の一つ FCHSD1 の呼吸器疾患における機能は全く不明であった。今回、本研究ではFCHSD1蛋白のCOPDにおける機能を明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本研究では、肺内の細胞において、FCHSD1 蛋白が酸化ストレス応答における鍵分子 NRF2の核内移行を制御する新しいメカニズムを解明し、FCHSD1 遺伝子を欠損させると COPD の発症が抑制されることを発見した。

まず、エラスターゼ気管内投与によって COPD を発症させたマウスの肺、および過酸化水素により酸化ストレス刺激を加えた細胞において、F-BAR ファミリー分子の中で FCHSD1 の発現が誘導されることを認めた。また、マウスの各臓器における FCHSD1 の発現レベルを調べたところ、他の臓器に比べ肺で高発現しており、特に肺胞上皮細胞や肺線維芽細胞といった細胞種で高発現を認めた。そこで、FCHSD1 が COPD の病態においてどのような役割を果たすのか解析するために、FCHSD1 欠損マウスを作成し、エラスターゼ投与による COPD モデルにおいて検討したところ、FCHSD1 欠損マウスでは野生型マウスに比べ COPD 発症が抑制されることを見出した。また、このエラスターゼ誘導 COPD モデルにおいて、FCHSD1 欠損マウスでは肺での炎症反応やアポトーシスが抑制されていることが分かり、これは COPD における炎症・アポトーシス制御の主要な分子の一つ であり、かつ脱アセチル化酵素であるSIRT1 の発現レベルの上昇を伴っていることも判明した。

その上流のメカニズムとして、FCHSD1 はその構造から他の蛋白質との相互作用により機能を果たしていることが推測され、実際にin vitroの検討で、SNX9および転写因子NRF2 と複合体を形成することが判明した。酸化ストレス刺激下では、FCHSD1 がこの複合体から解離する代わりに NRF2 と SNX9 の結合が亢進しており、同時に様々な分子の核内移行に関わる分子 Importin8 と SNX9 の結合も亢進することを見出した。結果としてFCHSD1 を欠損させた細胞ではNRF2の核内移行が亢進すること、逆に FCHSD1 を過剰に発現させた細胞では NRF2 の核内移行が抑制されることが判明した。

〔総　括(Conclusion)〕

以上より、COPD 発症の新たな分子基盤として FCHSD1 による NRF2 の核内移行の抑制、およびそれに伴うSIRT1発現低下を明らかにした。本研究により同定されたFCHSD1 の機能を抑える治療薬の臨床応用が進むことで、COPD 患者の肺構造破壊の進行が抑制されることが期待される。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）川﨑　貴裕

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副　査	大阪大学教授	岡田随象
	副　査	大阪大学教授	新谷 康

論文審査の結果の要旨

本研究において、著者らは肺内の細胞において、FCHSD1蛋白が酸化ストレス応答における鍵分子NRF2の核内移行を制御する全く新しいメカニズムを解明し、FCHSD1欠損でCOPD発症が抑制されることを発見した。今回、エラスターゼ気管内投与にてCOPDを発症させたマウスモデルにおいて、FCHSD1欠損マウスでは野生型マウスに比べCOPD発症が抑制され、また肺内の炎症・アポトーシスが抑制されていた。同時に、FCHSD1欠損マウスで炎症・アポトーシス制御の主要な分子の一つSIRT1の発現の上昇を伴っていた。そのメカニズムとして、FCHSD1がNRF2・SNX9蛋白と複合体を形成しており、酸化ストレス刺激下ではFCHSD1がこの複合体から解離する代わりにNRF2とSNX9の結合が亢進しており、同時に様々な分子の核内移行に関わる分子Importin8とSNX9の結合も亢進していることが判明した。FCHSD1の欠損細胞ではNRF2の核内移行が亢進し、逆にFCHSD1の過剰発現細胞ではNRF2の核内移行が抑制された。以上より、COPD発症の新たな分子基盤としてFCHSD1によるNRF2の核内移行制御が明らかになり、本研究論文をもって学位に値するものと認める。