

審査の結果の要旨

氏名 石森 太郎

本研究は長寿遺伝子として知られ、肺疾患との関連も報告されている **Sirtuin3** の、慢性閉塞性肺疾患（**COPD**）の病態形成における役割の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 遺伝子データベースの解析の結果、マウス、ヒトにおいて、喫煙刺激に伴い、**SIRT3** の発現が低下する可能性が示唆されたが、ヒトにおいて、気腫の増悪に伴って **SIRT3** の発現が低下することは示されなかった。また、ヒトにおいて、加齢に伴い、**SIRT3** の発現が低下する可能性が示唆されたが、本研究ではマウス肺の加齢との関連は示されなかった。
2. マウスを用いた解析の結果、**SIRT3** 過剰発現・欠損マウスによる肺気腫（**PPE**、**LPS** 投与による）モデル解析の結果、**LPS** 投与直後急性期においては好中球優位の急性期の炎症、および投与 4 週後の慢性期慢性期においては、気腫化の進行や慢性炎症に対し **SIRT3** が保護的に働く可能性が示唆された。
3. ヒト気道上皮細胞 **BEAS-2B** を用いた解析の結果、**LPS** 刺激による **IL-8**、**G-CSF** の上昇を、**SIRT3** が抑制することを示され、**SIRT3** は好中球のプロテアーゼの放出による肺の気腫化の形成に保護的に働く可能性が示唆された。また、酸化還元酵素である **OGG1** と **SOD2** を活性化することにより、ミトコンドリアへの **ROS** によるダメージを軽減するほか、酸化ストレスを統一的に制御する **Nrf2** も抑制されており、**SIRT3** は細胞全体の酸化ストレスを抑制している可能性が示唆された。

以上、本論文はマウスおよびヒト気道上皮細胞 **BEAS-2B** において、**COPD** における **SIRT3** の保護的な役割を明らかにした。本研究は **COPD** の治療方法の進展に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。