

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬科学）	氏名	MOHI UDDIN
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Effect of transforming growth factor- β 1 on function and expression of monocarboxylate transporter 1 in alveolar epithelial cells (肺胞上皮細胞におけるモノカルボン酸トランスポーターMCT1 の発現・機能に及ぼす transforming growth factor- β 1 の影響解析)			
論文審査担当者			
主査教授	森岡 徳光	印	
審査委員 教授	古武 弥一郎		
審査委員 准教授	湯元 良子		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>Transforming growth factor (TGF)-β1 は，上皮細胞から間葉系細胞への形質転換である epithelial-mesenchymal transition (EMT) を誘発する代表的な因子であり，種々の臓器における線維化の発症に深く関与することが知られている。しかし肝臓や腎臓などと比べて，肺における TGF-β1 誘発性 EMT については研究が遅れている。一方，近年細胞レベルにおけるエネルギー代謝の変化が EMT の誘発に重要であること，およびグルコース代謝に加えてモノカルボン酸トランスポーターMCT1 の機能もエネルギー産生に重要な役割を担うことが明らかになってきた。しかしながら，EMT と MCT1 の関連性については不明であり，これらを明らかにすることによって，複雑な EMT 機構を制御する新たな因子の発見につながるものと期待される。そこで著者は，肺胞上皮細胞モデルである A549 細胞を用いて，MCT1 の発現・機能に及ぼす EMT 誘発因子である TGF-β1 の影響について検討した。</p> <p>まず著者は，それまで不明であった A549 細胞における MCT1 機能を解明するため，$[^3\text{H}]$lactic acid など MCT1 の基質を用いたトレーサー実験によって，当該細胞において MCT1 が機能していることを明らかにした。次に，MCT1 の発現および機能に及ぼす TGF-β1 の影響について検討し，MCT1 の mRNA およびタンパク質発現とその機能が TGF-β1 の処置によって亢進することを見出した。さらに，それらの亢進は TGF-β1 シグナル伝達経路阻害剤である SB431542 によって阻害されたことから，MCT1 の発現・機能は TGF-β1 シグナル伝達経路を介して制御される可能性が示唆された。さらに，グルコーストランスポーター，乳酸デヒドロゲナーゼ，および ATP 産生といったエネルギー代謝に関係する他の因子も TGF-β1 によって部分的に影響されたことから，MCT1 をはじめエネルギー代謝に関係する因子が TGF-β1 による EMT 誘発に関与する可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果から，本論文は，肺胞上皮細胞における TGF-β1 による EMT 誘発と MCT1 などの変動によるエネルギー代謝変化の関係性について新たな情報を与えるものである。</p> <p>よって審査委員会委員全員は，本論文が著者に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			