

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 津久井 達哉

本研究は肺線維症のエフェクター細胞である活性化線維芽細胞の動態及び系譜の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 1型コラーゲンのレポーターマウスである Col-GFP 及び Neural/glial antigen 2 (NG2)のレポーターマウスである NG2-DsRed マウスを組み合わせることで、肺の常在性線維芽細胞、気道及び血管周囲の平滑筋細胞、血管周囲細胞を同定することが可能であり、それぞれの細胞の免疫学的及び解剖学的特徴を明らかにして肺の間葉系細胞解析の基盤を確立した。
2. Col-GFP マウスにブレオマイシン誘導性肺線維症を誘導すると、GFP 陽性細胞が活性化線維芽細胞のマーカーを発現して癒痕を形成するが、フローサイトメーターを用いた定量的解析によって肺全体の GFP 陽性細胞の数は線維化のピーク時においても顕著に増加しないことを示し、病巣部位形成における増殖以外のメカニズムが存在する可能性を明らかにした。
3. ブレオマイシン誘導性肺線維症を誘導した Col-GFP マウスから GFP 陽性細胞を純化し、網羅的な遺伝子発現解析を行うことで線維芽細胞活性化の特徴を解析した。その中でも特に顕著な発現上昇を示していた **Osteopontin** が、線維化部位辺縁部の線維芽細胞に高発現しており、従来のマーカーとは機能的に異なる活性化線維芽細胞を標識できる可能性を示した。
4. Col-GFP マウスと野生型マウスを用いて parabiosis の実験を行い、活性化線維芽細胞は循環血からは供給されず、組織に常在する細胞が前駆体となっていることを示した。
5. ブレオマイシン誘導性肺線維症を誘導したマウスに Col-GFP マウスから単離した常在性線維芽細胞を経気道的に移入することで、線維芽細胞の活性化を再現できることを示した。さらに同実験系を用いて系譜追跡を行い、血管周囲細胞及び上皮細胞が活性化線維芽細胞に分化しないことを示した。

以上、本論文は肺線維症のエフェクター細胞である活性化線維芽細胞に対して種々の新規知見をもたらすのみならず、経気道移入法という活性化線維芽細胞を解析するツールを確立した重要な研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。