

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 此 枝 千 尋

本研究は肺移植術後の生存率を不良とする最大の要因である移植気道の線維化において、線維化を引き起こす線維芽細胞の起源を明らかとすることを目的としている。マウス気管移植モデルを用いた組織学的検討より下記の結果を得ている。

1. マウス同所性気管移植モデルを用い、上皮間葉移行に着目し、移植片の経時的変化を免疫組織学的に検討した。H&E染色を用いた検討では、異系移植片は上皮の著しい形態変化の後に上皮下の線維化が完成するという経時的変化を示した。免疫染色においては、異系移植群術後7日目において上皮内に間葉系マーカーである α SMA発現を認め、この α SMA発現細胞においては上皮系マーカーE-Cadherinの発現が減弱していた。またEMT関連転写因子であるZeb1は異系移植群において術後2～4日目に上皮細胞核内発現を多く認める傾向があった。異系移植におけるグラフトの拒絶過程に上皮間葉移行が関与する可能性が示唆された。

2. マウス同所性気管移植モデルと異所性気管移植モデルを用い、移植ペアの一方にGFPマウスを使用することで線維化層における線維芽細胞がドナーとレシピエントどちらに由来するかを免疫組織学的に検討した。その結果、同所性・異所性どちらのモデルにおいても線維化巣における線維芽細胞の大半がレシピエントに由来することが示唆された。

移植気道における線維芽細胞の起源に関して、1の結果からは上皮間葉移行の関与が示唆されたが、2の結果からは線維芽細胞はレシピエントの骨髄もしくは局在する線維芽細胞に由来することが示唆された。1の結果において術後7日目前後の炎症細胞浸潤が著しい時期に間葉系マーカーの発現を示す上皮内細胞は全体の上皮細胞の中の少数であったこと、線維化が完成した時期における検討である2の結果では、線維化における線維芽細胞はレシピエント由来が大半であったことから、移植気道リモデリングにおいてドナー上皮間葉移行の関与はあっても少数派であり、線維芽細胞の大半はレシピエントに由来するものであると考えられた。つまり今回の結果は、移植気道における線維芽細胞の起源は単一ではなく、二つ以上の起源を有する可能性を示唆している。

以上、本論文はこれまで報告の少ない移植気道線維化における線維芽細胞の起源を動物実験モデルで検討した貴重な研究であり、本研究が、レシピエント由来の線維芽細胞前駆細胞の同定、前駆細胞から線維芽細胞への分化を引き起こす機構の解明へとつながることで分化過程をブロックする薬剤の開発への道筋が明らかとなる。学位の授与に値するものと考えられる。