

氏名(生年月日)	石川高明
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第396号
学位授与の日付	平成17年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Macrophage colony-stimulating factor aggravates emphysematous lungs in mice (マクロファージコロニー刺激因子はマウス肺気腫モデルの肺病変を悪化させる)
主論文公表誌	
論文審査委員	(主査) 教授 永井 厚志 (副査) 教授 小林 慎雄, 大貫 恭正

論文内容の要旨

〔目的〕

肺気腫は気腔の拡大および肺胞壁の破壊を特徴とする疾患である。臨床的には進行性の呼吸不全を呈するが、現在有効な治療法は確立していない。肺気腫の治療として肺胞の再生が有効であると考えられる。近年、骨髄由来の幹細胞が肺胞上皮および内皮細胞に分化することが確認された。さらには造血因子であるコロニー刺激因子が傷害組織の修復に寄与することが報告された。

造血刺激因子のうちマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)は単球系細胞の分化と活性化を促進するだけでなく、血管新生をはじめとする組織の再生に重要な役割を果たすことが知られている。そこで我々は、マウス肺気腫モデルに対してM-CSFを投与し、肺胞が再生するか否かについて検討した。

〔対象および方法〕

8週齢C57BL/6Jマウスを生食水単独投与群、M-CSF単独投与群、エラスターゼ+生食水投与群、エラスターゼ+M-CSF投与群の4群に分けた。エラスターゼ投与群(肺気腫モデル)には豚豚エラスターゼをマウス気管に注入し、4週後よりM-CSF 20,000単位/日、5日間連続投与を1コースとし3コース腹腔内注射した。対照群には生食水を同様の期間投与した。その後マウス肺をパラホルムアルデヒド25cm水柱圧で拡張固定し、3 μ mの肺組織薄切片を作製し組織学的検討を行った。また、マウスの気管支肺胞洗浄で回収した細胞をM-CSF存在下で培養し、M-CSFの効果をin vitroで検討した。

〔結果〕

肺組織の形態計測の結果、エラスターゼ投与群では非投与群と比較して平均肺胞壁間距離(Lm)は増加、肺表面積(S_A)は減少、肺胞内容積比率(V_{valv. air})は増加していた。エラスターゼ投与群に生食水を投与した群と比べM-CSFを投与した群ではLmが増大し、容積当たりの肺表面積(S_A/LV)が有意に減少していた。また、V_{valv. air}は有意差を認めないもののM-CSF投与群で増加の傾向を示した。肺組織の免疫染色では、M-CSF投与群で有意にマトリックスメタロプロテアーゼMMP-9、MMP-12陽性細胞数が有意に増加していた。さらに、肺胞マクロファージをM-CSF存在下で培養した培養上清中のMMP活性をザイモグラフィで検討した結果、MMP-9に一致するバンドを認めた。

〔結論〕

エラスターゼ誘起性肺気腫モデルに対する高用量M-CSFの投与は気腫病変を増悪させる。その原因としてM-CSF投与により肺胞マクロファージが活性化されMMPsの産生が亢進したと考えられた。

論文審査の要旨

本研究から、M-CSF の使用によりエラスターゼ誘起性肺気腫モデルにおいては気腫病変が進展することが明らかになった。その原因としては、MMP-9 や MMP-12 陽性マクロファージである可能性が示唆された。以上より組織再生に重要な役割を果たすことが期待されている M-CSF は、気腫肺の再生医療に対してむしろ悪化要因となりうることが知られた。研究のデザイン、対象、方法、いずれも十分な計画のもとに行われており、考察も広い視点から深い内容で論述されている。

以上より、本研究は学術的にも臨床的にも価値のあるものと評価できる。