

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1592号	氏名	松本 大資
審査委員	主査 島田 光生 副査 西岡 安彦 副査 常山 幸一		

題目 Lung regeneration with rat fetal lung implantation and promotion of alveolar stem cell differentiation by corticosteroids
 (ラット胎仔肺移植による肺再生と副腎皮質ステロイドによる肺胞幹細胞分化の促進)

著者 Daisuke Matsumoto, Hiroaki Toba, Koichiro Kenzaki, Shoji Sakiyama, Shinichi Sakamoto, Mika Takashima, Naoya Kawakita, Hiromitsu Takizawa

2023年9月14日発行

Regenerative Therapy 第24巻, 426~433 ページに発表済

DOI: 10.1016/j.reth.2023.09.006

(主任教授 滝沢 宏光)

要旨 再生医療は発展してきたが、機能を有する肺の再生は未だ困難である。これまで申請者らは、ラット胎仔肺を用いた肺移植モデルで肺胞領域の再生に関する研究を行い、移植された胎仔肺組織がレシピエント肺において生着・分化することを報告してきた。

申請者らは、胎生期に肺の分化を促進するとされる副腎皮質ステロイドの投与が、移植された胎仔肺組織の生着・分化に与える影響について検討するため、雄性 Lewis ラットをレシピエントとし、同系胎齢 17 日のラットの肺組織を細切してレシピエントの左肺に注入移植した。ラットは mechanical stretch (MS) なし群：肺への注入移植のみ、MS あり群：肺への注入移植に加えて、MS の移植肺への影響を観察するため下大静脈葉を切除、dexamethasone (DEX) 群：肺への注入移植と下大静脈葉切除に加えて、手術日から 7 日間 DEX (1mg/kg) を投与、の 3 群に分けた。移植後経時的に犠死させ、HE 染色、免疫組織染色 (podoplanin (PDPN), surfactant protein C (SFTPC), CD31)、電子顕微鏡により評価する



とともに、各週ごとに CT を撮影し、移植片部分の平均 CT 値を測定した。さらに、移植 7 日後の移植片の microRNA 発現を 3 群間で比較した。

得られた結果は以下の通りである。

1. 移植片部分の肺胞組織は I・II 型肺胞上皮細胞で構成され、レシピエント肺と類似の所見を呈していた。移植片部分の間質には毛細血管網の形成を認め、電子顕微鏡所見では、移植肺とレシピエント肺に肺胞間孔の形成を認め、交通していることが示された。
2. 移植片部分の肺胞腔面積は、移植 28 日後において、DEX 群は他群と比較し有意に大きく、移植片部分の CT 値は、移植 56 日後において DEX 群は MS なし群と比較し有意に低値であった。
3. I・II 型肺胞上皮細胞の前駆細胞である肺胞幹細胞(PDPN・SFTPC 共陽性)数は、移植 7 日後において、DEX 群は MS なし群と比較して有意に少なく、MS あり群より少ない傾向であったが、移植 14 日後には 3 群に差を認めなかった。
4. MicroRNA の検討では、細胞の分化・増殖に関与しているとされる *miR-487b-3p*、*miR-374-5p*、*miR-20b-5p* の発現において、MS あり群と DEX 群で MS なし群に比し 2 倍以上変化していた。

以上より、移植された胎児肺組織が肺内において生着・分化し、ガス交換に関与すること、ならびに副腎皮質ステロイドが肺胞幹細胞の分化を促進することにより移植片の成熟を早めることが示唆された。本研究は、肺再生医療研究に新たな知見を加えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。

最 終 試 験 報 告 書

報告番号	甲医第 1592 号	氏 名	松本 大資
実施年月日	令和5年 12月 20日		
試験方法 (該当を○で囲む)	<input checked="" type="radio"/> 口 頭 筆 答		
試験の結果の要旨	<p>申請論文の内容について、液晶プロジェクタを 使って発表させた後、試問を行った。発表内容、 発表態度はともに良好で、質問にも的確に答えた。 よって、最終試験に合格と判定した。</p>		
決 定 (該当を○で囲む)	<input checked="" type="radio"/> 合 否		
主査 氏 名	鳥 田 光 生		
副査 氏 名	西 岡 安 彦		
副査 氏 名	常 山 幸 一		