

論 文 内 容 要 旨

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 に Online で先行発表済

(第24巻, 426~433ページに掲載予定)

DOI : 10.1016/j.reth.2023.09.006

内容要旨

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。今回申請者らは、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した。

SPF 雄性 LEW 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。Mechanical stretch (MS) と Dexamethasone (DEX) の移植肺の生着・分化への影響を検討するため、ラットは MS-群：肺への注入移植のみ、MS+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、DEX 群：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 (1 μ g/g) を投与、の 3 群にわけた。移植 3 日および 1、2、4、8 週後に犠牲死させ、H-E 染色、免疫染色 (podoplanin, SP-C, CD31)、電子顕微鏡により評価した。また、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

様式(8)

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-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 (podoplanin・SP-C 共陽性) 数は、移植 7 日後において、DEX 群は MS-群と比較して有意に少なく、MS+群より少ない傾向にあったが、移植 14 日後には DEX 群は他群に差は認めなかった。
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-487-3p*、*miR-374-5p*、*miR-20b-5p* の発現において、MS+群と DEX 群間で 2 倍以上変化していた。

以上のことより、移植された胎児肺組織は、レシピエント肺との気道および毛細血管連絡を形成し、移植片部分においてもガス交換が行われている可能性が示された。また、副腎皮質ステロイドの投与は、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、そのメカニズムにいくつかの microRNA が関与している可能性が示唆された。