

氏名	田久保康隆
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2125号
学位授与の日付	平成11年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Age-associated changes in elastin and collagen content and the proportion of types I and III collagen in the lungs of mice (マウス肺におけるエラスチン, コラーゲン, 及びコラーゲンサブタイプ I と III の比の加齢変化に関する研究)
	(主査)
論文調査委員	教授 芹川忠夫 教授 月田承一郎 教授 泉孝英

論文内容の要旨

従来, 肺の加齢変化としては, 形態学的には肺泡の破壊を伴い肺胞腔の拡大が報告され, 生理学的には肺気量の増加及び弾性収縮力の低下が報告されている。これらの変化は肺組織を構築している主要な細胞外マトリックス (ECM) 蛋白であるエラスチンとコラーゲンの変化に関係していると考えられる。今までの報告では肺のエラスチンとコラーゲン量の加齢変化は, 用いられた方法, 動物種の違いにより, 増加, 不変, 減少などと種々にわたっており, 一定の見解が得られてない。特にヒトにおける肺の加齢変化の研究においては個人の経年環境因子が大きく影響する。近交系マウスは遺伝的に均一であり遺伝子等よく調べられており, 環境もよくcontrolされ, 短命であるため老化の研究には適した動物モデルと考えられる。SAM (老化促進モデルマウス) は形態学的及び生理学的に肺の老化研究に有用であるとの報告が近年なされているが, これらに対するECM蛋白の加齢変化は未だ明らかでない。

本研究においては, 正常老化を示す系のマウスであるSAMR1とBALB/cを用いて肺の主要なECM蛋白であるエラスチンとコラーゲンの量およびI型コラーゲンとIII型コラーゲンの比の加齢変化を調べ, 形態学的及び生理学的変化との関係を考察した。

3ヵ月齢から24ヵ月齢の雄のマウス(全122匹)の全肺を摘出し, 実験に用いた。Lansing法にてエラスチンを抽出し, Keldahl法にて定量し, エラスチン量を測定した。コラーゲン量はKivirikko法によりhydroxyproline量として測定した。I型コラーゲンとIII型コラーゲンの比はLaurentらの方法により, CNBrを用いて分解したpeptideをSDS-PAGEにて分離しdensitometricに測定した。

両系マウスにおいて体重, 乾燥肺重量には有意な加齢変化はなかった。全肺コラーゲン量は老齢にて増加したが, 全肺エラスチン量, 乾燥肺重量あたりのエラスチン量, 乾燥肺重量あたりのコラーゲン量, 全肺のI型コラーゲンとIII型コラーゲンの比は両系において有意な加齢変化はなかった。BALB/cでは, 3ヵ月齢の乾燥肺重量あたりのコラーゲン量が低値を示したが, これは成熟の過程をみているものと考えられた。SAMR1の肺については, 組織学的研究において肺泡破壊を伴わない気腔の増大が生じると報告され, 生理学的研究においても弾性収縮力が維持されたまま気腔の増大が生じると報告されている。古典的なMead-SetnikarのTheoryによれば肺圧量曲線の下部はエラスチン量, 上部はコラーゲン量に依存している。弾性収縮力が維持されたまま気腔が増大するという生理学的に認められた結果と, エラスチン量は不変で全肺コラーゲン量は増加したが乾燥重量あたりに換算するとコラーゲン量は不変であるという今回の結果は合致する。さらに, 肺圧容量曲線の変化に関与するものとして, ECM蛋白の量的変化だけではなく質的变化も考慮し, 肺組織構築において異なる生理学的性質を有するI型コラーゲンとIII型コラーゲンについてその比を検討したが, 加齢変化はみられなかった。

当研究により, マウス肺の細胞外マトリックス蛋白の生化学的測定において, 既に報告されている肺メカニクスの加齢変

化を検討した研究により考察されたものと同様の結論が得られた。つまり、マウスにおいては老化肺は若年肺とほぼ同じ構造のまま容量が増大しており、老化肺は若年肺が成長した結果であるという可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

マウス肺におけるエラスチンとコラーゲン量及びコラーゲンサブタイプⅠ型とⅢ型の比の加齢変化を検討し、形態学的及び生理学的加齢変化との関係について考察した。結果として、全肺コラーゲン量は増加したが、乾燥肺重量あたりに換算したコラーゲン量及びエラスチン量、コラーゲンサブタイプⅠ型とⅢ型の比には有意な加齢変化は認められなかった。肺の加齢変化としては形態学的には肺泡破壊を伴わない気腔の増大が、また生理学的には単位体積あたりの弾性収縮力が維持されたままの肺容量の増大が報告されている。コラーゲンは肺容量を規定し、エラスチンは単位体積あたりの弾性収縮力を規定していることから、全肺コラーゲン量が増大し、かつ乾燥重量あたりに換算したコラーゲン量、そのサブタイプ、およびエラスチン量は不変であるという今回の結果は生理学的知見と整合性がある。即ち、老化肺は、若年肺が単純に成長した結果、ほぼ等質な構造のまま容量が増大したものであると結論づけられた。

以上の研究は、遺伝要因、環境要因を制御した実験マウスの肺で細胞外マトリックス蛋白の加齢変化を初めて明らかにしたものであり、今後のヒトの肺の老化研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年2月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。