

京都大学	博士（医学）	氏名	岡部 亮
論文題目	Orthotopic foetal lung tissue direct injection into lung showed a preventive effect against paraquat-induced acute lung injury in mice （マウスにおいて成体肺に胎仔肺を同所性に直接投与することでパラコートによる急性肺傷害に対して予防的な効果を示した）		
（論文内容の要旨） 背景 肺移植は末期肺疾患に対して有効な唯一の治療法であるが、臓器不足は喫緊の課題であり、代替となる有効な治療法が必要とされている。致死的な疾患により傷害を受けた、肝臓のような重要臓器が胎仔組織で再生が促進される報告が近年されている。そこで呼吸機能を保持する目的で、同種マウス胎仔肺の植え込みが重篤な呼吸不全を改善するという仮説をたてた。 方法 胎生 13.5 日の GFP-C57BL/6 マウスの胎仔肺をレシピエントマウスの左肺に打ち込んだ。胎仔肺を打ち込んで 5 日後にパラコートを投与し重篤な肺障害を生じさせ、パラコート投与 1 ヶ月後の生存率、病理組織学的所見の分析を行った。 結果 生存率は vehicle 群の 5.9%と比較して、therapy 群は 39%と著明な改善を認めた (p=0.034)。免疫組織化学染色を行うと胎生 13.5 日の胎仔肺の腺様構造内に抗インターロイキン 10 抗体陽性細胞を同定した。同所性移植を行ってから 4 週間後、胎仔肺を植え込んだ左肺を HE 染色した結果、肺内の炎症細胞の減少、肺水腫の減少、胎仔肺の活発な細胞増殖を認めた。病理組織学的に肺の傷害スコアを算出したところ、気道隔壁の肥厚が vehicle 群と胎仔肺による therapy 群で統計学的な有意差を認め、therapy 群で肥厚の改善を認めた (p<0.001)。 結論 未熟な胎仔肺の予防的な投与はパラコートによる重篤な肺傷害を生じさせた生存率を改善させたが、今後より一層の研究が必要である。胎生 13.5 日の胎仔肺由来の組織中に含まれる抗炎症性サイトカインが重篤な肺傷害を改善させた可能性が考えられる。			

（論文審査の結果の要旨）

重篤な傷害を認める肝臓に対して胎仔組織が抗炎症作用を有し組織再生を促したことが示されているが、胎仔肺を用いた傷害肺に対する治療はこれまで臨床応用されていない。今回、マウスの胎仔肺を成体肺に同所性に予防的に投与することでパラコートによって生じる重篤な肺傷害を軽減し、呼吸不全を改善すると仮説をたて、本研究を行った。胎仔肺を同所性に植え込み 5 日後にパラコートを投与して、パラコート投与 1 ヶ月の生存率、病理組織学的評価等を行い、治療群で生存率の著明な改善、病理組織学的に炎症細胞の減少、肺水腫の減少、胎仔肺の活発な細胞増殖を認めた。これらの結果から、未熟な胎仔肺の植え込みはパラコートによる重篤な肺傷害を改善させ、胎仔肺由来の組織中に含まれる抗炎症性サイトカインが重篤な肺傷害を改善させた可能性が示唆された。

以上の研究は胎仔肺による細胞治療の開発に貢献し、急性肺傷害に対する新たな治療法の可能性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して認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 5 月 11 日実施の論文内容とそれと関連した試問を受け、合格と認められたものである。