

京都大学	博士 (医学)	氏名	宮田 亮
論文題目	<b>Lung fibrogenic microenvironment in mouse reconstitutes human alveolar structure and lung tumor</b> (マウスにおける肺の線維化を促進する肺内微小環境を用いたヒト肺胞構造とヒト肺腫瘍の再構成)		
(論文内容の要旨) 肺胞の微小環境は上皮細胞、間葉系細胞、内皮細胞、そして細胞外マトリックスから成る。II型肺胞上皮(AT2)細胞は肺の幹細胞でもあり、肺胞領域の傷害後に増殖とI型肺胞上皮(AT1)細胞への分化により肺の自己修復に関与する。このようなAT2細胞の動態に間葉系細胞の関与は重要であるが、十分に解明されていない。本研究ではブレオマイシン肺傷害(BLM)モデルを用いて時間的空間的なAT2細胞の動態を観察し、間葉系細胞が再生と線維化の両方に重要であることを示し、この間葉系細胞を活用した新しいin vivoヒト肺細胞移植モデルを構築した。 BLMモデルの肺線維化は幹細胞数減少による再生不良に起因する。非線維化部位でも再生現象と間葉系細胞活性を認め、線維化の強い部位では気道上皮が肺胞細胞に分化して傷害領域を再生し、AT2細胞の減少を補完した。次にBLMモデル肺から単離した間葉系細胞とコントロールマウス肺由来のAT2細胞を共培養によりオルガノイドを作成し、活性化された間葉系細胞がAT2細胞の増殖を促すことを示した。またBLMモデルの炎症期から線維化期への移行期の肺内に単離AT2細胞を経気道的に移植し、移植細胞の長期的生着と分化による肺胞形成、線維化の改善、呼吸機能改善を達成した。このAT2細胞移植モデルを発展させ、マウス肺癌細胞の同種移植モデルを作成した。生着細胞は宿主の間葉系細胞や内皮細胞を利用して腫瘍構造を再構築し、肺細胞に特徴的な遺伝子を発現し、従来法である背部移植のモデルと遺伝子表現型、組織表現型が異なることを示した。さらに、重症免疫不全マウスを用いた異種移植モデルを確立することにより、腺癌細胞を中心とする多くのヒト肺癌細胞株の肺内移植が可能となり、EGFR遺伝子変異株PC9を用いたモデルにおいては、in vivo薬剤感受性試験が可能であることを示した。また、肺癌手術患者の切除検体を単細胞化し、ヒト正常上皮細胞、ヒト肺癌細胞を移植したところ、マウス肺内にヒト肺胞構造やヒト肺腫瘍が高い確率で再構築され、これは初めて報告される成果である。6例の肺腫瘍においては手術検体と病理表現型が酷似しており、腫瘍構造の可塑性が示唆された。 これらの知見は肺線維症における新しい治療法の開発や、肺癌に対する個別化医療、薬剤開発につながり得る知見であり、免疫細胞の移植を含めた将来のヒト化モデルマウスへの発展と共に、質の高いトランスレーショナルリサーチが期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

肺胞の微小環境は上皮細胞、間葉系細胞、内皮細胞、そして細胞外マトリックスから成る。II型肺胞上皮(AT2)細胞は肺の幹細胞でもあり、肺胞領域の傷害後に増殖とI型肺胞上皮細胞への分化により肺の自己修復に関与する。このようなAT2細胞の動態に間葉系細胞の関与は重要であるが、十分に解明されていない。本研究ではブレオマイシン肺傷害(BLM)モデルを用いて時間的空間的なAT2細胞の動態を観察し、間葉系細胞が再生と線維化の両方に重要であることを示し、この間葉系細胞を活用した新しいin vivoヒト肺細胞移植モデルを構築した。

BLMモデルの肺線維化は幹細胞数減少による再生不良に起因する。非線維化部位でも再生現象と間葉系細胞活性を認め、線維化の強い部位では気道上皮が肺胞細胞に分化して傷害領域を再生し、AT2細胞の減少を補完した。次にBLMモデル肺から単離した間葉系細胞とコントロールマウス肺由来のAT2細胞を共培養によりオルガノイドを作成し、活性化された間葉系細胞がAT2細胞の増殖を促すことを示した。またBLMモデルの炎症期から線維化期への移行期の肺内に単離AT2細胞を経気道的に移植し、移植細胞の長期的生着と分化による肺胞形成、線維化の改善、呼吸機能改善を達成した。このAT2細胞移植モデルを発展させ、マウス肺癌細胞の同種移植モデル、異種移植モデルを作成した。生着細胞は宿主の間葉系細胞や内皮細胞を利用して腫瘍構造を再構築し、肺細胞に特徴的な遺伝子を発現し、薬物治療も可能であった。

以上の研究は間葉系細胞が関与する上皮細胞の増殖の解明に貢献しその知見を利用して確立した患者由来モデルによる肺癌の新たな治療開発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、令和5年1月5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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降