

氏 名	佐 藤 篤 靖
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3126 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 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	Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice (Klotho マウスを用いた肺気腫の進展様式に関する形態学的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 塩 田 浩 平 教 授 和 田 洋 巳 教 授 芹 川 忠 夫

論 文 内 容 の 要 旨

フラクタル幾何学の概念は、自然界における不規則で複雑な構造の解析に有用である。今回、この概念を用いて **klotho** マウスにおける肺気腫の進展様式を検討した。**klotho** マウスは離乳後より老化に類似した表現型を呈し、肺気腫を自然発症する。肺の末梢気腔におけるフラクタル性の存在を示し、その有用性を検討するために、肺病理組織標本の形態計測を行った。従来からよく用いられている、末梢気腔の大きさを反映する平均気腔間距離 (**Lm**) や肺実質の破壊の程度を示す **destructive index (DI)** は、**klotho** マウスでは、いずれも野生型より有意に高値を示した。次に気腔の形状を特徴づける周囲長と面積との関係、また気腔面積の頻度分布を示す累積度数と面積との関係 (指数; **Dsn**) を求めたところ、**klotho** マウス、野生型マウス両系ともいずれの関係においても指数関数に従うことがわかり、肺末梢気腔のフラクタル性の存在が示された。しかし、4 週齢の **klotho** マウスでは、フラクタル次元が野生型に比し有意に低値を示した。以上の形態計測の結果は、**klotho** マウスでは肺実質の破壊を伴う気腔の拡大と、肺末梢気腔の形状や気腔面積の頻度分布に関して複雑性が低下するというを示しており、ヒトの肺気腫にみられる特徴をもつモデル動物であることが示唆された。さらに、**klotho** マウスにおける 4 週齢から 7 週齢にかけての経時的変化では、**Lm** に有意な変化はなく、**DI** は増加し、**Dsn** は有意に減少した。また、このような肺の形態学的異常は、**Vitamin D** 欠損食を摂取させた **klotho** マウスでは各指標に野生型との差が消失することが示された。

以上のような **klotho** マウスの 4 週齢から 7 週齢にかけの肺気腫の進展様式を形態学的に検討するために、4 週齢の肺組織画像を用いて、モデルシミュレーションを行った。均一な破壊モデルでは、組織画像内の肺胞壁を無作為に切断し、それを繰り返すプロセスを行い、また局所的な破壊を行うモデルでは、エラストーゼ気道注入モデルの様に、ある大きさの円形内に含まれる肺胞壁を同時に破壊するプロセスを繰り返した。一般にヒト肺気腫では、局所の肺胞破壊に続き、呼吸や重力による動的なストレスが局所破壊を進展し、末梢気腔の構造を不均一にするプロセスがある。今回のシミュレーションにおいて、いずれの破壊様式でも気腔の面積は偏差を増した。その中で、**klotho** マウス肺気腫の進展様式は均一に破壊されたモデルに一致し、進展様式の差異を示した。これらの検討から、**klotho** マウス肺の病理的变化は、肺の局所的な破壊を起点として広がるものではなく、**Vitamin D** の異常な活性化に誘導されたカルシウム代謝異常などによる全身的な組織障害に起因したものと考察された。

klotho マウス肺気腫の進展様式やフラクタル幾何学を用いた形態学的検討は、ヒトにおける肺気腫の進展様式を理解する上で有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

フラクタル幾何学の概念は、自然界における不規則で複雑な構造の解析に有用である。

この概念を用いて肺気腫を自然発症する **klotho** マウスにおける肺気腫の進展様式を検討した。肺の末梢気腔におけるフラ

クタル性の存在を示し、その有用性を検討するために、肺病理組織標本の形態計測を行った。末梢気腔の大きさを反映する平均気腔間距離（Lm）や肺実質の破壊の程度を示す **destructive index**（DI）は、**klotho** マウスでは、いずれも野生型より有意に高値を示した。次に気腔の形状を特徴づける周囲長と面積との関係、また気腔面積の頻度分布を示す累積度数と面積との関係（指数；Dsn）を求めたところ、**klotho** マウス、野生型マウス両系ともいずれの関係においても指数関数に従うことがわかり、肺末梢気腔のフラクタル性の存在が示された。**klotho** マウスにおける4週齢から7週齢にかけての経時的変化では、Lmに有意な変化はなく、DIは増加し、Dsnは有意に減少した。また、このような肺の形態学的異常は、**VitaminD** 欠損食を摂取させた **klotho** マウスでは各指標に野生型との差が消失することが示された。

さらに、**klotho** マウスの4週齢から7週齢にける肺気腫の進展様式を形態学的に検討するために、4週齢の肺組織画像を用いて、モデルシミュレーションを行った。均一な破壊モデルでは、組織画像内の肺胞壁を無作為に切断し、それを繰り返すプロセスを行い、また局所的な破壊を行うモデルでは、エラストーゼ気道注入モデルの様に、ある大きさの円形内に含まれる肺胞壁を同時に破壊するプロセスを繰り返した。シミュレーションの結果、**klotho** マウスにおける肺気腫の進展様式は、局所的な破壊を行うモデルよりも均一に破壊されたモデルに一致することが示された。これらの検討から、**klotho** マウス肺の病理的变化は、肺の局所的な破壊を起点として広がるものではなく、**VitaminD**の異常な活性化に誘導されたカルシウム代謝異常などによる全身的な組織障害に起因したものと考察された。

すなわち、**klotho** マウス肺気腫の進展様式やフラクタル幾何学を用いた形態学的検討は、ヒトにおける肺気腫の進展様式を理解する上で有用であることが示された。

以上の研究は、我が国だけでなく世界的に患者数の増加がみられ臨床問題となっている肺気腫において、その形態学的な進展様式の解明に貢献し、成因を検討する上で重要なものである。

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19年3月16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。