



Changes in pulmonary endothelial cell properties during bleomycin-induced pulmonary fibrosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 慎平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003540

論文審査の結果の要旨

間質性肺炎では肺胞上皮障害の結果、線維芽細胞などの間葉系細胞が分泌する細胞外マトリックスの過剰沈着（線維化）が認められる。しかし、肺の線維化過程で、肺血管内皮細胞の機能や性質の変化についての報告は今までなかった。

経気管ブレオマイシン(BLM)投与により作製した肺線維症モデルマウス(BLMマウス)の肺(BLM投与後、7日目と21日目)から、CD45陰性CD31陽性である血管内皮細胞を単離・培養した。血管内皮細胞障害マーカーをreal-time PCR法で測定し、線維化メディエーターをreal-time PCR法と培養上清を用いたELISA法で測定した。培養血管内皮細胞機能の指標として、小胞体Ca²⁺-ATPase阻害薬サプシガルギン刺激による一酸化窒素(NO)とプロスタサイクリン(PG-I₂)産生増加率を測定した。また、Transforming growth factor (TGF)-β1刺激に対する様々な反応を培養細胞において検討した。

BLMマウスの血管内皮細胞では、コントロールと比較して、血管内皮細胞障害マーカー(von Willebrand factor など)および線維化メディエーター(TGF-β1、Connective tissue growth factor および Platelet derived growth factor など)が増加した。TGF-β1存在下の培養では、コントロールと比較して、コラーゲン、線維化メディエーター、α-smooth muscle actin および内皮間葉転換マーカー(Twist-1)が増加し、内皮細胞の筋線維芽細胞分化が示唆された。また、コントロールと比較して、BLMマウスの血管内皮細胞のNOとPG-I₂産生増加率は低下し、TGF-β1存在下の培養においてもNOとPG-I₂産生増加率が低下した。

経気管BLM投与は肺血管内皮細胞障害と機能変化を誘導し、肺の線維化に関与している可能性が示唆された。

審査委員会は、肺の線維化過程における肺血管内皮細胞の機能や性質の変化を初めて報告した点を高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 岩下 寿秀

副査 前川 真人

副査 杉本 健