



Effect of hypoxia on pulmonary endothelial cells from bleomycin-induced pulmonary fibrosis model mice

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード: 作成者: 赤堀, 大介 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00004345 |

論文審査の結果の要旨

肺線維症は肺間質の線維化によりガス交換が障害される難治性疾患である。その病態には、肺胞上皮細胞や線維芽細胞が関与することが明らかになっている。また、肺血管内皮細胞も線維化メディエーターや内皮間葉転換 (EndoMT) などを介して、肺の線維化に重要な役割を果たすと考えられている。近年、低酸素が肺胞上皮のアポトーシス、血管新生、炎症反応の誘導を介して線維化を促進することが報告されているが、肺線維症において、低酸素が血管内皮細胞に与える影響は明らかでない。本研究では、動物モデルを使用して肺血管内皮細胞への低酸素の影響を検討した。

ブレオマイシン投与肺線維症マウスと生食投与マウス (各 n=6) から単離された肺血管内皮細胞を 20%酸素下において 7 日間培養し、さらに 20%または 1%酸素下において 3 日間培養し、内皮細胞障害マーカーと線維化メディエーターの発現、コラーゲン産生及び EndoMT について検討した (承認番号 2019020)。1%酸素下ではブレオマイシン投与群及び生食投与群ともに、hypoxia-inducible factor (HIF) -1 α ではなく、HIF-2 α 発現量が内皮細胞において増加した。PAI-1 などの内皮細胞障害マーカー遺伝子の発現量、TGF- β などの線維化メディエーター遺伝子の発現量と培養上清中の各タンパク量、培養上清中のコラーゲン量及び EndoMT のマーカーである α -smooth muscle actin (α -SMA) 陽性の細胞数は、20%酸素下ではブレオマイシン投与群で増加しており (p<0.05)、1%酸素下においてさらにそれらは増加した (p<0.05)。また、EndoMT に関与する転写因子 *Twist-1*、*Snail* 及び *Slug* の各遺伝子発現量は、1%酸素下のブレオマイシン投与群で増加した (p<0.05)。蛍光免疫染色では CD31 陽性内皮細胞及び α -SMA 陽性細胞のいずれにも HIF-2 α が発現していた。

以上の結果から、内皮細胞において、低酸素が EndoMT の誘導と線維化メディエーターやコラーゲン産生を増加させることが示された。

低酸素が肺血管内皮細胞に影響して、肺の線維化の進行に関与している可能性を示唆したことを審査委員会では高く評価した。

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 鈴木 優子

副査 永田 年