

|                  |                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title            | Prenatal, but Not Postnatal, Inhibition of Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling Causes Emphysema.                                                                                                          |
| Sub Title        | FGFレセプターを介したシグナル伝達を胎児期に阻害することによる肺気腫の形成                                                                                                                                                                            |
| Author           | 北東, 功(Hokuto, Isamu)                                                                                                                                                                                              |
| Publisher        | 慶應医学会                                                                                                                                                                                                             |
| Publication year | 2005                                                                                                                                                                                                              |
| Jtitle           | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.8-                                                                                                                                          |
| JaLC DOI         |                                                                                                                                                                                                                   |
| Abstract         |                                                                                                                                                                                                                   |
| Notes            | 号外                                                                                                                                                                                                                |
| Genre            | Journal Article                                                                                                                                                                                                   |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0008">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0008</a> |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Prenatal, but Not Postnatal, Inhibition of Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling Causes Emphysema.

(FGFレセプターを介したシグナル伝達を胎児期に阻害することによる肺気腫の形成)

北 東 功

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

肺原基は、内胚葉由来の前腸から腹側に出芽し2分岐を繰り返しながら気管支、肺胞を形成する。肺形成過程において、様々な転写因子、成長因子が重要な役割を果たしていることが*in vitro*、*in vivo*の研究で明らかにされている。Fibroblast Growth Factor (FGF)は低分子量成長因子で、肺を含む多くの器官形成に重要な役割を果たしている。肺においては、6種のFGF、5種のFGF受容体が時間的、空間的に異なるパターンで発現し、肺発生をコントロールしている。これらのFGFの一部については、肺の形態形成における機能が明らかにされている。胎児肺でのFGF-7過剰発現は先天性嚢胞性肺腫様肺奇形様の異常をきたし、成熟肺での過剰発現は2型肺上皮細胞の過形成を生じる。また、FGF-10やその受容体であるFGFR-2のノックアウトマウスは肺無形成を呈することが明らかになっている。一方、FGF機能喪失マウスが致死性であるため、肺胞形成(後期肺発生)におけるFGFシグナルの役割については解明されていない。例外的に、FGFR-3/FGFR-4ダブルノックアウトマウスは致死性ではなく、生後、肺胞形成不全による気腫化を認める。

本研究では、可溶性FGFレセプター(FGFR-HFc)を、SP-Cプロモーターを用いて肺特異的に、かつドキシサイクリン依存性に発現させることにより、時期特異的にFGFシグナル伝達を阻害することが可能なトランスジェニックマウスを作成、肺胞形成におけるFGFシグナルの役割について検討した。

胎齢14.5日からドキシサイクリンを投与しFGFR-HFcを発現させたところ、胎齢18.5日には気道スペースの増大と細胞増殖指数の有意な低下を認め、日齢25には重度の気腫化を認めた。気腫化を呈した肺組織においてはII型肺上皮細胞の減少と肺血管数の減少を認めた。これらの変化は、ドキシサイクリン非投与群(FGFR-HFc非発現群)では認められなかった。ドキシサイクリン投与によるFGFR-HFc強制発現を胎齢16.5日からとしたところ、日齢25における気腫化は軽度で局所的であった。ドキシサイクリン投与をさらに遅らせ出生後からとした場合には、肺のサイズ、組織所見に異常を認めなかった。

以上の結果から生後の正常な肺胞形成、肺血管形成に、胎児後期のFGFシグナル伝達が重要な役割を果たしていることを結論した。

肺発生においてFGFシグナルが重要であることは知られていたが、FGFに関するトランスジェニックマウスのほとんどが致死性であるなどの理由から、生後に起こる肺胞形成とFGFシグナルの関連については未解明であった。本研究は、ドミナントネガティブFGF受容体を肺でのみ発現させるシステムを開発し、①発生時期特異的にFGFシグナルを阻害すると、肺胞形成、気管支分岐が抑制されること、②FGF-7による嚢胞形成がFGFシグナルを遮断することにより阻止されることを明らかにした。

審査ではまず実験方法について質疑応答がなされた。FGF受容体のリン酸化について質問され、リン酸化抑制を確認しておらず、FGFシグナルを完全遮断したとは立証されていない、と回答された。ドキシサイクリン投与と標的遺伝子発現のタイムラグについて質問され、約24時間の誤差があるためFGFシグナルが遮断された時期を正確に把握することは困難である、と回答された。ドミナントネガティブFGF受容体の特異性に関する質問がなされ、肺に発現するすべてのFGFが同受容体に結合する、と回答された。ドキシサイクリンの毒性による肺胞形成への直接影響について質問され、コントロール群の肺発生が全く正常であったことから考えにくい、と回答された。換気状態が肺動脈へのバリウム充填に影響するのでは、との質問に対して、拡張固定を行っており問題ない、と回答された。

続いて、結果に関する質疑応答がなされた。本研究において認められた気腫状態を肺気腫と呼んで良いのか、という質問に対して、肺気腫とは正常に形成された肺胞構造が破壊される病態を指すものであるのに対して、本研究における気腫状態は二次中隔発生異常によるものであるため、肺気腫という表現には再検討の余地がある、と回答された。また、気腫化の原因が肺血管数の減少にある可能性、さらに血管数の減少がFGFシグナル阻害によるものであった可能性について質問された。血管数減少は肺組織の減少による二次的な変化が主でありFGFシグナルの関与については今後の検討課題である、と回答された。審査委員から、FGF-2が血管新生に関与することから、気腫状態が血管発生障害による二次的なものであった可能性について検討の余地がある、と指摘された。気管支分岐におけるFGFシグナルの役割について質問され、上皮細胞には2IIIb、間葉細胞には2IIIc受容体が発現しているが分布に差は無いこと、分岐部先端でFGF-10が強く発現している点が重要と考えられる、と回答された。ヒト肺疾患におけるFGFの関与について質問され、先天性嚢胞性肺腫様肺奇形におけるFGF-7の関与、高濃度酸素による肺障害におけるFGFシグナルの関与が本研究の結果と関連する重要な病態である、と回答された。

以上、本研究では、気管支分岐や血管発生メカニズムについてさらに解明されるべき点が残されているものの、FGFシグナルが肺胞形成に重要な役割を果たしていることを明らかにした点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄

外科学 小林 紘一 解剖学 相磯 貞和

発生・分化生物学 須田 年生

学術確認担当者: 北島 政樹、小林 紘一

審査委員長: 小林 紘一

試問日: 平成17年 5月26日