

# 古川克郎 論文内容の要旨

## 主 論 文

Intratracheal administration of recombinant human keratinocyte growth factor promotes alveolar epithelial cell proliferation during compensatory lung growth in rat

keratinocyte growth factor 蛋白の気管内投与はラットの代償性肺肥大における肺胞上皮細胞増殖を促進する

古川克郎 松本桂太郎 永安 武 福田智美 飛永修一 阿保貴章 山崎直哉  
土谷智史 宮崎拓郎 蒲原涼太郎 七島篤志 大畠雅之 小路武彦

Acta Histochemica et Cytochemica 掲載予定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：永安 武 教授)

## 緒 言

肺切除や外傷後に生じる代償性肺肥大の機序として、残存肺胞容積の増加にとどまらず、肺胞上皮細胞の増殖や肺胞数増加が生じることが知られている。永続的な現象ではないものの、代償性肺肥大を促進することができれば、術後の呼吸機能改善を図る治療手段となり得る。

間葉系細胞由来の上皮細胞増殖因子である KGF (keratinocyte growth factor) は II 型肺胞上皮細胞を刺激し、細胞運動促進、有糸分裂促進、アポトーシス抑制などの作用を持つ。KGF 投与後には II 型肺胞上皮細胞過形成と、I 型肺胞上皮細胞への終末分化が生じることが報告されている。

これまで、KGF 遺伝子投与により肺切除術後の肺上皮細胞増殖が促進されることを報告してきた。しかしながら、臨床応用を考慮した場合には KGF 蛋白を経気道的に投与することが簡便で即効性が期待できる。本研究ではラット代償性肺肥大モデルを用いて KGF 蛋白の気管内投与が、肺胞上皮細胞増殖を効率的に促進させ得るかを至適投与方法と共に検討した。

## 対象と方法

### 代償性肺肥大モデルの作成

生後8週のLewisラットを用いた。全身麻酔下に右肺4葉のうち3葉を摘出することで、温存した尾状葉に代償性肥大が生じるモデルを作成した。後日摘出した尾状葉を用いて、KGF、KGFR (KGF receptor)、PCNA (proliferating cell nuclear antigen)、SP-A (surfactant protein-A)、TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick end labelling) について免疫組織学的に評価した。

### 投与量による肺胞上皮細胞増殖活性の比較

ラットを3群に分け、術後2日目それぞれにPBS、0.4mg/kg、4mg/kg KGF 蛋白を投与し、術後4日目に右尾状葉のPCNA LI (PCNA labeling index) を計測した。

### 投与日数による肺胞上皮細胞増殖活性の比較比較

上記のごとくPBS、0.4mg/kg、4mg/kg KGF 蛋白投与の3群に分け、さらに術後1日投与群、2日間連続投与群、3日間連続投与群に分けて、右尾状葉のPCNA LI を比較した。

## 結 果

- KGF 蛋白気管内投与後の肺組織において、KGF 陽性細胞、PCNA 陽性細胞、SP-A 陽性細胞が多くみられた。TUNEL 陽性細胞に関してはPBS 投与群と変化なく、代償性肺肥大モデルにおける肺胞上皮細胞増殖促進効果が確認された。
- 単回投与の場合、少量投与群と比較すると、大量投与群において有意に細胞増殖活性が上昇した。
- 連日投与の場合、少量投与でも大量投与と同様の効果が得られた。2日間でその効果は頂点を迎え、その後の投与継続により高い増殖活性が維持された。

## 考 察

本研究においてKGF 蛋白の気管内投与がラット3葉切除後の代償性肺肥大を促進することを確認した。特に少量投与でも連日投与により高い肺胞上皮細胞増殖活性を維持し得ることを明らかにした。また、SP-A の強い発現からKGF がII型肺胞上皮細胞を効果的に刺激していることが推測された。

呼吸生理学的な影響など更なる検討が必要ではあるが、肺切除術後の呼吸機能改善を図るための有効な治療方法となる可能性が示唆された。