

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2009

課題番号：18590870

研究課題名 (和文) 造血幹／前駆細胞の肺障害における役割並びに治療法応用への基礎的検討
研究課題名 (英文) The role and therapeutic application of blood stem/progenitor cells
in lung injury

研究代表者

阿部 信二 (ABE SINJI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：20386163

研究成果の概要 (和文)：

造血幹／前駆細胞を用いた様々な臓器再生が報告されており、将来の新たな治療法として期待されている。本研究では、顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) とエリスロポエチンを用いて、骨髄中の幹／前駆細胞を「動員 (mobilization)」することで実験的肺障害が改善するかを検討した。マウスにおいては脾臓の摘出を行うことで、G-CSF による骨髄幹細胞の動員が増強することが知られているため、C57/B1 マウスから脾臓摘出術を行い、手術の影響がないかを検討した。肺障害としてブレオマイシンの経静脈投与による肺臓炎モデルを用いた。摘脾マウスにおいてもブレオマイシンにより肺臓炎が誘導され、気管支肺胞洗浄や肺組織所見などからはコントロールマウスと同様の障害が認められた。ブレオマイシン投与後、day0 から G-CSF とエリスロポエチンを 5 日間連日で皮下注射を行って骨髄幹細胞の動員を誘導した。day21 または 28 に気管支肺胞洗浄、肺組織の摘出を行った。気管支肺胞洗浄液の解析ではコントロールマウス、摘脾マウスと比較して好中球細胞比率の有意な減少を認めたが、肺組織の顕微鏡所見からは有意な改善は認められなかった。ブレオマイシンの経気管投与による急性肺障害モデルにおいても検討を行ったが、肺障害の改善は得られなかった。

研究成果の概要 (英文)：

Regeneration of various tissues by hematopoietic stem/progenitor cells has been reported and expected to be therapeutic application in future. This study was aimed to clarify the effect of mobilized bone marrow stem/progenitor cells on experimental lung injuries using granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and erythropoietin. In mice, mobilization of marrow stem cells by G-CSF is amplified by splenectomy. C57/B1 mice were splenectomized and then injected bleomycin intravenously. In splenectomized mice, lung injuries were induced as well as control mice. We gave G-CSF and erythropoietin subcutaneously day 0-5 after bleomycin injection and attempted to mobilize marrow stem/progenitor cells into lung. On day 21 and 28, bronchial alveolar lavage fluid (BALF) and lung tissues were evaluated. In BALF, the proportion of neutrophils in experimental groups was significantly

reduced compared to control ones. However there was not significant difference in the degree of lung injuries. In acute lung injury model using intra-tracheal injection of bleomycin, there was not significant improvement of lung injury in experimental groups.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	700,000	0	700,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	2,800,000	630,000	3,430,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：再生医学、造血幹細胞、肺障害

1. 研究開始当初の背景

造血幹／前駆細胞から様々な細胞や臓器への「分化」が報告されており、難病に対する臓器再生医療が期待されている。

2. 研究の目的

閉塞性動脈硬化症やBuerger病などの末梢性血管疾患に対して骨髄細胞を用いた血管再生療法や難治性自己免疫疾患に対する末梢造血幹細胞移植が実用化され始めており、呼吸器の分野においても難治性肺疾患に対して造血幹／前駆細胞による再生医療が期待されている。骨髄移植を用いた実験系により造血幹／前駆細胞が気道上皮細胞や肺胞上皮細胞へ分化するという可塑性 (plasticity) が実験動物やヒトの検体を用いた検討において報告されている一方で、そういった「可塑性」を全く否定する報告もあり肺をめぐる再生医学は混沌とした状況である。本研究では顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony

stimulating factor: G-CSF) とエリスロポエチン (erythropoietin) を用いて造血幹細胞を動員 (mobilization) させて肺障害における幹細胞の役割を検討しさらにその治療への応用を目指した。

3. 研究の方法

本研究においてはマウスを用いてまず確実に骨髄幹細胞を動員 (mobilization) する方法を用いていくつかの肺障害モデルにおける骨髄幹細胞の役割を検討する。G-CSF は骨髄幹細胞を末梢血中に動員する作用を有することが知られているが、骨髄幹細胞を動員する方法としては脾臓を摘出したマウスを用い、G-CSF とエリスロポエチンを5日間連日で皮下注射を行う。実験的肺障害モデルとしてブレオマイシンの経静脈による肺臓炎モデルと気管内投与による急性肺障害モデルを用いた。

4. 研究成果

G-CCF とエリスロポエチン投与後、3-4

週後に気管支肺胞洗浄、肺組織の摘出を行った。気管支肺胞洗浄液の解析ではコントロールマウス、摘脾マウスと比較して好中球細胞比率の有意な減少を認めたが、肺組織の顕微鏡所見からは有意な改善は認められなかった。ブレオマイシンの経気管投与による急性肺障害モデルにおいても検討を行ったが、肺障害の改善は得られなかった。気管支肺胞洗浄液中の好中球比率が減少していることから炎症細胞に対する影響はあったと考えられるが、肺障害を有意に改善するほどの効果は得られなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Abe S, Seo Y, Hayashi H, Matsuda K, Usuki J, Azuma A, Kudoh S, Gemma A. Neutrophil Adsorption by Polymyxin B-Immobilized Fiber Column for Acute Exacerbation in Patients with Interstitial Pneumonia: A Pilot Study. Blood Purif. 2010;29:321-326.

② Wang C, Abe S, Matsuda K, Yu C, Usuki J, Azuma A, Kudoh S. Effects of gefitinib on radiation-induced lung injury in mice. J Nippon Med Sch. 2008;75:96-105.

[学会発表] (計 1 件)

① 阿部信二. 「肺傷害修復と stem/progenitor 細胞」第 46 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム 平成 18 年 6 月 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部信二 (ABE SINJI)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：20386163

(2) 研究分担者
()

研究者番号：
(3) 連携研究者
()

研究者番号：