

# 阿保貴章 論文内容の要旨

## 主 論 文

### **Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in rat tracheal cartilage: Possible involvement in wound healing of the damaged cartilage**

ラット気管軟骨における keratinocyte growth factor(KGF)及びその受容体 (KGFR)の発現：損傷軟骨の再生過程における作用の検討

阿保貴章、永安 武、菱川善隆、田川 努、  
七島篤志、山吉隆友、松本桂太郎、Shucan An、小路武彦

Acta Histochemica et Cytochemica- 2010 Jun 28;43(3):89-98

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻  
(指導教授：永安 武教授)

## 緒 言

現在、手術や損傷時の組織の修復においては再生医療を用いた手法が注目され、いくつかの分野では実用段階に入り、臨床での応用が始まっている。呼吸器外科領域において気管、気管支における創傷治癒はその治療、手術等の成否を決する重要な因子であり、それらを構成する軟骨の治癒再生が重要な因子となる。現在軟骨においては種々の増殖因子の発現が観察され、その有用性が検討されている。

Keratinocyte growth factor (KGF)は FGF ファミリーの増殖因子のひとつであり、主として上皮細胞の分化増殖に関連する増殖因子として報告されているが、呼吸器領域においては肺胞上皮細胞の分化増殖等にその作用を有することが知られている。今回我々はこれまでの実験においてラットの気管軟骨にKGFが強く発現していたことからこれに注目し、気管軟骨の再生過程における KGF およびその受容体である KGFR の発現を観察し、その細胞動態との関連を検討し、加えて軟骨の分化増殖に対する KGF の作用を検討した。

## 材料と方法

ラットの気管軟骨における KGF および KGFR の発現を免疫組織化学的に観察した。mature および immature のラット気管縦切開モデルを作成し、軟骨再生による切開創の治癒過程を観察し、軟骨再生部位における KGF, KGFR の発現の経時的変化を観察し、また PCNA 免疫染色を用いて増殖している軟骨細胞の分布との関連を評価した。

KGF の軟骨細胞への作用を検討するために、ラット鼻中隔軟骨細胞を培養し、各濃度の recombinant human KGF を投与し、細胞増殖の変化と、軟骨細胞への分化の指標として軟骨基質を形成する mucopolysaccharide の産生の変化を観察した。

## 結 果

縦切開を行った気管軟骨は immature, mature 両群とも軟骨の再生によりその切開創が閉鎖された。immature 群においては切開創周囲の軟骨細胞のほぼ全てが増殖することにより軟骨再生が行われたが、mature 群においては増殖能を示したのは軟骨膜を形成する細胞が中心であった。

KGF および KGFR の発現のパターンは両群とも同様であり、手術前に KGF は軟骨細胞および、軟骨膜を形成する細胞に発現しているのに対して KGFR は軟骨細胞にのみその発現を認めた。創傷治癒過程においては KGF の分布は手術前と同様、両領域に見られ、その発現量は増加傾向が見られた。KGFR においては軟骨細胞に加えて、増殖していると考えられる軟骨膜由来の細胞にその発現の増強が認められた。

ラット鼻中隔壁軟骨細胞に対する KGF の投与の結果、200ng/ml の KGF 投与により細胞増殖が促進されたが、細胞数あたりの mucopolysaccharide の産生量は減少した。

## 考 察

KGF, KGFR が気管軟骨において恒常的に発現していることから、KGF が軟骨細胞の恒常性維持等に関する働きを有していることが示唆された。気管軟骨の創傷治癒過程の観察で、増殖する軟骨細胞において KGF の発現が増強したことに加え、手術前は発現の見られなかった軟骨膜に KGFR が発現したことから、KGF が創傷治癒、増殖過程

にある軟骨細胞に対しても何らかの作用も有すると考えられた。

培養軟骨細胞に対する KGF の投与実験からは、KGF が軟骨細胞の増殖を促進する作用を有することが考えられた。軟骨への分化の指標としての mucopolysaccharide の産生を減少させたことについては、軟骨細胞が増殖傾向に転向することで基質産生が低下した可能性もあり KGF に分化抑制作用があるかどうかについては更なる検討が必要であると考えられた。今回の研究において気管軟骨は軟骨膜を中心として十分に再生能力を有していると考えられ、呼吸器外科領域においてはこのことを念頭に置いた手術法が検討できると考えられ、また、培養軟骨細胞に対する KGF の増殖促進作用が示されたことから、手術、治療における軟骨再生の過程に対して KGF を治療的に用いることの可能性が示唆された。