Increased matrix metalloproteinase-2 and membrane type 1 matrix metalloproteinase activity and expression in heterotopically transplanted murine tracheas

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15822

学位授与番号	甲第 1598 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏　　名	稲 木 紀 幸
学位論文題目	Increased Matrix Metalloproteinase-2 and Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Activity and Expression in Heterotopically Transplanted Murine tracheas （ラット異所性気管移植おけるマトリックスメタロプロテアーゼ-2 および膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1 の活性と発現）
論文審査委員	主 査　教 授　中 尾 眞 二 副 査　教 授　三 輪 晃 一 　　教 授　磨 伊 正 義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

閉塞性細気管支症候群（BOS）は肺移植後慢性期の重要な死亡原因であるが、発症原因は明確にされていない．マトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)は組織再建において重要な酵素群であり，癌のみならず炎症性呼吸器疾患においても重要な役割を担っている．本研究では，BOS モデルとされるラット異所性気管移植モデルを用いて，BOS における MMP-2 と，その活性酵素である Membrane Type1(MT1)-MMP の役割を検討した．ラットを 5 群（各群 n=10）に分け，非移植群をⅠ群（コントロール），短期（7 日間）同系間異所性気管移植群をⅡ群，長期（28 日間）同系間異所性気管移植群をⅢ群，短期異系間異所性気管移植群をⅣ群，長期異系間異所性気管移植群をⅤ群とした．各群の移植片（コントロールは正常気管）を採取し，1）移植片断面の組織学的観察による内腔の閉塞率，2）ゼラチンザイモグラフィーによるゼラチナーゼ活性を指標とした MMP-2 活性，3）移植片より抽出した全 RNA と RT-PCR を用いた m-RNA 発現量，4）in situ zymography を用いたゼラチナーゼ活性の局在，をそれぞれ比較検討した．結果は以下のように要約される．

1）気管断面において，コントロール（Ⅰ）および同系移植群（Ⅱ，Ⅲ）では変化が認められなかったが，長期異系移植群（Ⅴ）では著明な線維化により内腔が有意に閉塞されていた．また，短期異系移植群（Ⅳ）では著明なリンパ球浸潤が認められた．

2）ゼラチンザイモグラフィーにおいて，MMP-2 の活性化は明らかであり，潜在型 MMP-2 活性に対する活性型 MMP-2 活性の割合は，異系移植群（Ⅳ，Ⅴ）で高く，さらに，短期異系移植群（Ⅳ）よりも長期異系移植群（Ⅴ）で有意に高かった．

3）MMP-2 と MT1-MMP の遺伝子発現は長期異系移植群（Ⅴ）が他群に比べて有意に高値であった．

4）MMP-2 活性の局在は，気管閉塞の原因となった線維組織やリンパ球に一致していた．

本研究は，異所性気管移植において，MMPs 特に MMP-2 が MT1-MMP とともに，気管上皮の破壊や線維化と関わっていることを明らかにしたものであり，これらの酵素が BOS の病態発生において，重要な役割を担っていることを示した価値ある研究と評価された．