

Ex vivo 培養系及び in vivo 障害モデルを用いた呼吸器再生メカニズムの探求

小西 聡史

京都大学 iPS 細胞研究所 後藤研究室

私達の呼吸器は外界とのインターフェースを形成し、中枢気道領域と末梢気道・肺胞領域に解剖学的に大別される。中枢気道領域では気道多繊毛上皮細胞(MCCs)による繊毛協調運動と粘液産生細胞から分泌された粘液による粘液繊毛クリアランスにより外界からの微生物・異物の排出を行うと同時に、ガスを伝達する。末梢気道・肺胞領域では、I型肺胞上皮細胞(ATI)を介したガス交換が行われることで生体恒常性が維持される。外界から呼吸器を介して取り込まれた微生物による感染症、大気汚染物質やタバコ煙などの有害物質は組織を障害し、中枢気道、肺胞のそれぞれにおいて、組織幹細胞である基底細胞、II型肺胞上皮細胞(ATII)が、障害された各細胞系譜に分化することで呼吸器組織を再生する。正常な組織再生には、一細胞レベルでの組織幹細胞から機能性を有する上皮細胞への分化、組織レベルでの細胞間の機能協調・組織機能保持に必要な構造再構築が必須であり、正常な再生に破綻が生じると慢性呼吸器疾患へと移行してしまう。このため正常な呼吸器再生への理解は必須であるが、そのメカニズムは十分に解明されていない。

私達は、中枢気道、末梢気道・肺胞それぞれの組織において再生メカニズムを探求した。中枢気道においては、一細胞レベルでの再生に着目し、多繊毛基部の基底小体と線毛方向性を規定する basal foot を別色で蛍光ラベルした遺伝子改変マウスと超解像スピニングディスク共焦点顕微鏡によるライブセルイメージングを組み合わせて、組織幹細胞である基底細胞から機能的な細胞である MCCs への分化過程における細胞内多繊毛協調運動の形成機構を探索した。末梢気道・肺胞においては、組織レベルでの構造再構築に焦点を当て、複数の肺胞障害モデルマウスとシングルセルトランスクリプトーム解析を組み合わせて、肺胞再生における組織再構築機構の解明を試みた。

本発表においては、呼吸器再生に関する上記の二つのトピックに関して、自験例をお話させていただく中で議論に繋げさせていただきたいと考えている。