

Title	Hepatocyte growth factor (HGF) acts as a mesenchyme-derived morphogenic factor during fetal lung development
Author(s)	大道, 栄徳
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41707
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	お 大 道 栄 徳
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 14452 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生理系専攻
学位論文名	Hepatocyte growth factor (HGF) acts as a mesenchyme-derived morphogenic factor during fetal lung development (HGFは肺の発生過程において間葉由来の上皮形態形成因子として機能する)
論文審査委員	(主査) 教授 中村 敏一 (副査) 教授 高井 義美 教授 祖父江憲治

論文内容の要旨

【目的】

多様な器官で見られる上皮(実質)組織の秩序だった組織構築ならびにその正常な機能発現には間葉組織との密接な相互作用(上皮-間葉相互作用)が必要である。例えば複雑な構造の肺の気管支樹は、その原基である肺芽の上皮組織の活発な枝分かれ(branching morphogenesis)の繰り返しにより形成されるが、その際上皮組織の周囲をとりまく間葉組織を除去すると枝分かれが起こらなくなる。そのため間葉に由来する上皮組織の形態形成を誘導する液性因子の存在が従来より示唆されていたが、その分子の実体は長らく不明であった。

Hepatocyte growth factor (HGF)は成熟肝細胞に対する強力な増殖因子として同定された肝再生因子の実体分子である。現在では腎臓や肺における組織障害に対してもその修復・再生を促進する“器官再生因子”であることが明らかになっている。このことはHGFが胎児期の器官形成においても機能的な肺組織の構築に重要な役割を担っている可能性を示唆している。そこでHGFの肺発生過程における機能的役割について検討を行った。

【方法ならびに成績】

① 胎児肺におけるHGFおよびそのレセプターの発現

ラット胎児肺におけるHGFおよびそのレセプターであるc-Met遺伝子の発現様式をin situ hybridization法で調べたところ、c-Met遺伝子は管腔を形成する上皮組織に、一方、HGF遺伝子はその周りを取り囲む間葉組織に発現が認められた。

② 器官培養系を用いたHGFの肺上皮形態形成促進効果の検討

胎生13日齢ラット肺をフィルター上で器官培養すると上皮組織の形態形成(枝分かれ)が進行し、3日後には気管支樹の形成が観察できる。その際にリコンビナントHGFを添加すると、濃度依存的に上皮組織の枝分かれが促進した。一方、抗HGF中和抗体やHGFアンチセンスDNAを添加し内因性HGFの活性や産生を阻止すると、上皮組織の枝分かれ形態形成は著しく抑制された。

③ 肺発生におけるHGFとFGFの協調作用に関する解析

上記の培養系において他の増殖因子の効果を検討した結果、aFGF(acidic fibroblast growth factor)がHGFとよく似た形態形成効果を示すことがわかった。そこで抗HGF中和抗体によりHGFシグナルを、またaFGFのレセ

プターである KGF レセプターのアンチセンス DNA の添加により、aFGF のシグナルを同時にブロックしたところ、上皮組織の成長ならびに枝分れがほぼ完全に抑制された。また肺芽から間葉を取り除き、上皮組織単独培養 (mesenchyme-free culture) を行ったところ、HGF はそれ単独で上皮組織の管腔構造維持能を著しく高めるとともに、aFGF が誘起する上皮組織の出芽 (budding) を顕著に促進することが明らかになった。さらに aFGF は肺の間葉細胞に対し、HGF の産生を強力に促進することも示された。

【総括】

以上の結果から HGF が肺発生過程において間葉組織に由来する上皮組織の形態形成因子として、上皮組織の枝分かれに中心的な役割を担っていることが明らかになった。また一方で FGF との協調作用も興味深い。すなわち FGF は肺上皮組織の枝分れを誘導するとともに、間葉における HGF 産生を誘導する。そして HGF はその後の管腔構造維持ならびに伸長・成長を担うことにより、正常かつ機能的な気管支樹を構築していると考えられる。

上皮組織の形態形成過程におけるこのような HGF と FGF ファミリー分子の協調作用は肺発生だけでなく、肝臓や腎臓など他の器官にも共通に存在すると考えられ、本成果は今後の器官形成の普遍的分子メカニズムの解明の足がかりとなることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は現在、その詳細な分子メカニズムが明らかにされていない器官形成、特にその上皮-間葉相互作用を介した上皮組織の形態形成の分子的理解を目標としており、上皮組織の細胞に対し多様な生物活性を示す増殖因子である Hepatocyte growth factor (HGF) に着目し、胎児肺をモデル系として HGF の上皮組織形態形成における機能的役割を検討している。

その結果は、①胎児肺において HGF が間葉組織で産生されており、そのレセプターは上皮組織に存在していること、②器官培養系において HGF の添加が上皮組織の枝分かれ形態形成を促進し、逆に内因性 HGF の活性・産生を阻止することにより抑制されること、③Fibroblast growth factor (FGF) が上皮組織の形態形成に対し HGF と協調的に作用し、正常かつ機能的な肺組織の構築を担っていること、が明らかになった。

以上、本論文は HGF が、これまで実体が知られていなかった間葉組織に由来する上皮組織の形態形成因子として、肺発生過程における上皮組織の枝分かれ形態形成に中心的な役割を担っていることを明確にするとともに、様々な器官形成過程における上皮形態形成での普遍的な分子メカニズムの解明に繋がる重要な概念を提供するものである。したがって本論文は学位の授与に値すると考えられる。