

## ミニレビュー

## 肺胞形成をめぐる最近の知見

木田 厚瑞

**要旨：**近年，形態計測学と分子生物学的知見を合わせた研究方法によって肺胞形成に関する研究に新しい展開がみられる．レチノイドは，肺胞形成過程において Hox gene およびマトリックスを介する調節因子である．臨床的には気管支肺異形成症に対するレチノイド療法が有効であるとされている．また最近，実験的肺気腫にレチノイドを投与した結果，病変を修復せしめたとする報告があり，注目されている．

**キーワード：**肺胞形成，形態計測学，分子生物学，レチノイド，Hox gene

alveolar formation, morphometry, molecular biology, retinoids, Hox gene

## はじめに

肺全体を構築する細胞は 40 種類に達し，これら細胞群の調和のとれた発達過程として肺は成長，発育期を経て成熟期に至る．

ガス交換が行われる肺の末梢領域は，呼吸細気管支，肺泡道，肺泡囊，肺胞から構成されている．肺胞壁はわずか平均 5~8  $\mu\text{m}$  の厚さであるが，サーファクタント，肺胞上皮細胞，血管内皮細胞，間質細胞，細胞外マトリックスより成る複雑な構造である．

肺胞は，肺線維症，肺気腫をはじめ，感染性病変，腫瘍性病変など多数の呼吸器疾患において病変の主座となり，肺胞構造がどのように成立し，維持され，病変に到り，修復されていくかは呼吸器病学の中心的命題の一つである．しかし，正常な肺胞形成がどのような調節機転の下にあるかという根源的な問いに対しては，なお疑問点が多い．近年における肺胞形成に関する研究の動向は，形態学的研究と分子生物学的研究を組み合わせられて実施されているのが特徴である．また，臨床的応用としては，生理的な肺胞の形成が停止ないし終了した後でも新生が起こることが判明したことから，肺線維症あるいは肺気腫では減少した肺胞を治療により増加させる可能性が模索されている．このような治療法が現実化すれば肺容積縮小術や肺移植と併用できる新しい治療法となる可能性がある．

本稿では肺胞の形成をめぐる最近の知見を中心に述べたい．

## 1. 肺胞形成に関与する因子

肺胞形成に関わる因子として，従来，注目されてきたことは以下の事実である．

(a) 血清 glucocorticoid 値が低値となると原始囊の分割が起こる<sup>1-9)</sup>．

(b) 肺胞形成は，肺 surfactant 系の代謝過程の成熟，および肺内の抗オキシダント系酵素活性の上昇に一致している<sup>1)10)11)</sup>．これらは出生直後の身体的活動度の急激な増加に合致した所見と考えられる．

(c) 肺胞形成は  $\text{PaO}_2$  と密接に関係する<sup>1)</sup>．しかしこの関係は動物種により著しい差異があることが知られている．モルモットの肺胞形成は  $\text{PaO}_2$  が ~25 Torr で子宮内において進行する．ラットでは生後，すなわち  $\text{PaO}_2$  が ~100 Torr で肺胞形成が進行する．他方，ヒトでは胎児期では  $\text{PaO}_2$  が ~25 Torr 程度で総肺胞数の約 16% が完成し，残りは ~100 Torr の状況で完成する<sup>1)</sup>．吸入  $\text{O}_2$  濃度 13% の低酸素状態ではモルモットでは肺胞形成が十分に進行するが，ラットでは肺胞形成が著しく障害され，かつ障害の回復 (catch-up growth) が起こらない<sup>1)12)13)</sup>．

このような動物種の差異による肺胞形成の差異と，これに影響すると考えられる因子の解明は，細胞生物学，分子生物学の研究の立場から，多くの研究者の興味を集めている．

## 2. 分子生物学的研究における形態計測学の応用

肺の成長，発育の研究に分子生物学的手法が多面的に応用され著しい進歩がみられるようになったが，平行して肺胞形成の研究領域では，これを形態学的にどのように定量する (morphometry) かが新しい問題点となった．従来，肺胞数を算出する際，用いられる肺胞形恒数 ( $\beta=1.55$ ) は理論値 gold standard として用いられてきた<sup>14)15)</sup>．しかし 1 個 1 個の肺胞の形態が成長，発育期から成熟期に到るまで一定であるかについては結論が出ていない．これを補う方法として連続切片を用いた肺胞形態の研究により直接測定できるようになった<sup>16)-19)</sup>．この手法を用いた Randell ら<sup>20)</sup>，Massaro ら<sup>8)12)</sup>の報告があ

る。生後 14 日目では原始嚢由来と推定される総肺胞数は  $6 \times 10^6$  個であるが、実際には  $23 \times 10^6$  個が観察されることから全体の 26% が原始嚢の分割によって生ずるものであり、残り約 75% は肺胞が新成される結果によると結論した。

既存の肺胞に新しい肺胞が形成されて加わるとすると肺胞上皮細胞、あるいは肺の幹細胞の分裂、および分化が考えられる。幹細胞存在の是非をめぐって NIH の workshop が開催され多くの議論があった<sup>21)</sup>。また既存の肺胞の中に新しい肺胞が形成されるとすれば新旧が混在したモザイク状分布をとることになる。最近、これについても興味ある実験結果が発表されている<sup>22)</sup>。ラットに銀含有の水を長期間、連続して投与すると、肺胞壁の間質に透過型電顕により銀粒子が認められる。肺胞壁に銀粒子を有さない肺胞は、銀含有水投与前に形成されたと考えられる。この実験系により胸膜直下にある肺胞が最も強く拡張性変化を示していること、肺胞の新生は既存の肺胞の間にモザイク状に生ずること、が明らかになった。

胸膜直下になぜ肺胞が活発に形成されるのか。

Post ら一派は肺の物理的な伸展刺激が最初の trigger として働き、phospholipase C- $\gamma$ -protein kinase C pathway を刺激し細胞増殖に到ると報告している<sup>23)</sup>。一方、胸膜直下の肺組織が多数の fibroblast を含むことに注目した研究がある<sup>22)</sup>。これらの fibroblast には活発な細胞分裂がみられ、また形態学的には血管内皮細胞と密接な関係にある<sup>24)</sup>。すなわち胸膜直下の fibroblast は、中枢部領域の fibroblast とは形態的には同一であるが、物理的伸展刺激などが加わると、活発にマトリックスや chemoattractant を産生する能力を有していることが示唆される。臨床的にも間質性肺炎、肺線維症の分布が多くの場合胸膜直下より進展することが知られており、この領域に分布する間質細胞の機能的特徴については今後の解明が期待されている。

### 3. レチノイド革命と肺胞形成

1930 年代、Karrer らによって  $\beta$ -carotene, retinol が分離され、ビタミン A (レチノール) の構造が決定された。レチノールは高等動物の諸臓器で成長、発育、機能維持に不可欠な因子である。G. Wald は視機能におけるビタミン A の役割を解明し、この功績により、1967 年、ノーベル賞を授賞した。

近年、ビタミン A およびその代謝産物は、レチノイドと呼ばれるようになり、成長促進、視覚作用、上皮組織の分化、生殖促進など多種多様な生理作用が報告されるに至り、「レチノイド革命」と呼ばれるようになった<sup>25)</sup>。レチノイドとは「特異的レセプターに結合することによりレチノイン酸 (retinoic acid, RA) の特異的生

理作用を発現する化合物」と定義されている。現在までに 2,000 種を超える物質が研究開発されているが、特に all-trans retinoic acid (全トランス RA), 9-cis RA が研究者の注目を集めてきた。ビタミン A は欠乏症も過剰状態も共に胎児 (仔) 期に先天異常を起こすことが知られている。RA は細胞内ではレチノイン酸結合蛋白質 I (cytosolic cellular retinoic acid binding protein; CRABP I) および II (CRABP II) により核に運ばれ、核内の RA 受容体と結合する。核内の RA 受容体には、all-trans RA, 9-cis RA と親和性が高い RAR $\alpha$  (retinoid acid receptor), 9-cis RA のみに親和性を示す RXRS (retinoid X receptor) があり、いずれもクローン化されている。RARs, RXRS の各々の受容体には三種の受容体サブタイプとして  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  が知られている。RA は RARs, RXRS, とヘテロ二量体を形成して遺伝子の転写制御に関与している。さらに、RARs は RXRS とヘテロ二量体を形成し、遺伝子の retinoic acid response element (RARE) への結合部位を与えている<sup>26)-30)</sup>。これら一連の過程により制御され mRNA, 蛋白合成が進行し、細胞分化、細胞増殖を制御しているものと推定されている<sup>25)</sup>。

### 4. ステロイド、レチノイドと肺の成長、発育

Buckingham ら<sup>31)</sup>が corticosteroid が胎児 (仔) 肺の成長、発育に生理的影響を与えるのではないかとの仮説を発表したが、その後、ステロイドの surfactant の代謝過程に対する影響には多くの知見がある<sup>32)</sup>。

ラットでは、肺胞形成の経時的変化と血清 corticosterone 濃度が密接に関係し、このホルモンの血清濃度が上昇すると肺胞壁の菲薄化が進むことが知られている<sup>6)14)15)</sup>。これは glucocorticoid が肺の細胞分化を抑制する結果と考えられている<sup>8)33)</sup>。glucocorticoid が肺胞新生に直接的な影響を与えることは、幼若ラットに dexamethasone を投与した実験からも明らかになった。dexamethasone 投与ラットでは mean linear intercept (Lm) が増加しており、dexamethasone 投与中止後、約 8 週経た時点でも回復が認められなかった<sup>4)</sup>。

dexamethasone 投与により急速な肺胞壁の菲薄化が生ずるが、これは fibroblast の容積が 30~40% 減少することによることが判明した。特にビタミン A を胞体内の脂肪滴中にもつ fibroblast の容積減少 (萎縮) によるものである<sup>34)</sup>。

肺胞形成が活発な時期に肺内にその濃度がピークとなる蛋白物質として  $\beta$ -galactoside binding protein ( $\beta$ -GALBP)<sup>35)36)</sup>、前述の CRBP<sup>37)</sup>、CRABP<sup>37)</sup>が知られている。Fig. 1 にこれらと肺胞形成との関係を模式的に示した<sup>38)40)</sup>。

新生ラットに dexamethasone を投与すると、 $\beta$ -GALBP の発現が低下<sup>35)</sup>、CRBP が数時間で血中より消

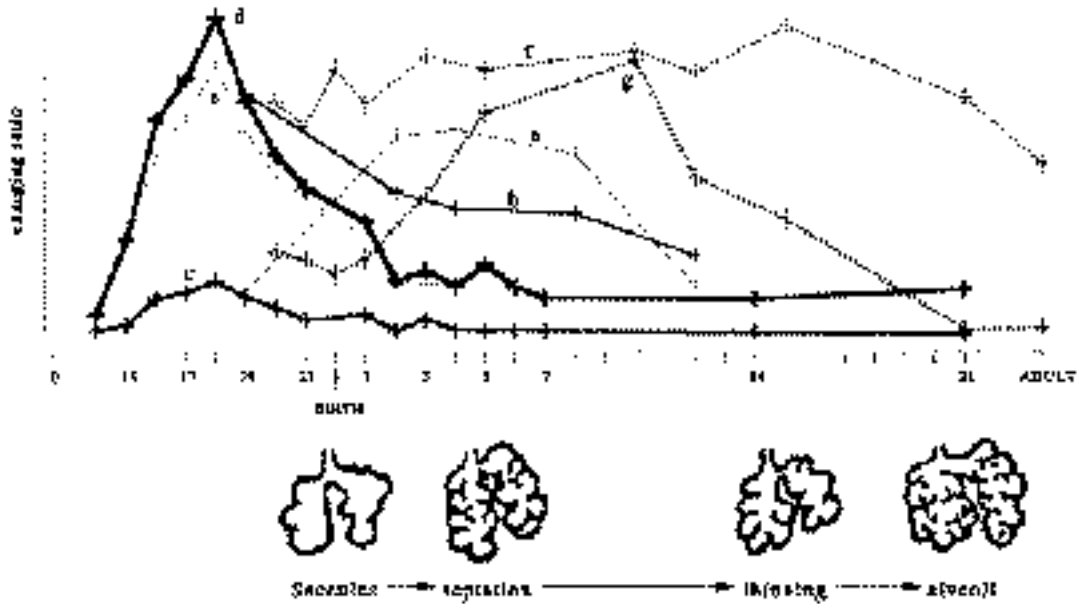


Fig. 1 Changing pattern of retinol in lungs, lipid laden fibroblast, and retinol binding protein during pre- and postnatal rat lungs  
 a: levels of retinol content of lipid laden fibroblast  
 b: retinyl esters of lipid laden fibroblast  
 c: stearete in lung  
 d: total ester in lung  
 e: palmitate in lung  
 f: cellular R binding protein (CRBP) in lung  
 g: cellular retinoic acid binding protein (CRABP) in lung

失する。一方、RAは、脂肪滴含有fibroblastによるelastin合成を促進することが知られている<sup>41)</sup>。肺胞の総数とその径はcollagen-elastin networkが肺胞の基本構造となっていると考えられている(fish-net theory)<sup>42)-44)</sup>。従って、レチノイドはcollagen-elastin networkの新生を刺激して肺胞増生に関与している可能性がある。

また、レチノイドとglucocorticoidはマトリックスの形成、維持において互いに拮抗的作用を有すると考えられている<sup>45)-47)</sup>。

幼若ラットにRAを投与するとより小さな径を持つ肺胞が多数形成される<sup>1)</sup>。しかし小さな径の肺胞数は増加するが、これは必ずしも体重換算したガス交換面積が生理的範囲を超えて増加には到らない。ガス交換面積はその体重で必要とされる代謝上の酸素需要に合致すると考えられている<sup>1)</sup>。

#### 5. レチノイドにより影響を受ける gene

細胞内のレチノイドがどのようにgeneに影響をおよぼすかについても研究が進められている。

Hox geneはハエの一種Drosophilaのhomeostatic geneに相当する構造および機能を有しており、ho-

meobox geneのsubgroupに相当する<sup>48)</sup>。脊椎動物、無脊椎動物で胚芽期の発達段階において体幹の前後軸のパターンを決定する重要な働きを有していることが明らかとなり近年、注目を集めている<sup>49)</sup>。Hox geneによってコード化されている蛋白質はDNA-binding homeodomainを含むものであり、器官の発達段階における遺伝子発現を調節する転写因子として働く<sup>50)51)</sup>。哺乳類動物ではhomeodomain蛋白にコード化されているgeneとして既に100種類以上が知られている<sup>52)53)</sup>。

Hox geneは肺としての臓器特異性の決定および細胞分化の両面に関わっていると考えられている<sup>54)55)</sup>。

臓器特異性では、Hox geneはFig. 2に模式的に示したように染色体の中にclusterを作っている<sup>55)-57)</sup>。Hox-aはヒトでは第7染色体に集中している。以下、Hox-bは第11染色体上、Hox-cは第12染色体上、Hox-dは第2染色体上にclusterを形成している。RAによるHox geneの誘導は、3'側の遺伝子ほど低濃度で誘導され、5'側の遺伝子は逆に高濃度で発現誘導されることが明らかになっている。一般に、Hox geneで群の3'末端に位置するものは前方軸を、一方、5'末端に位置するものは後方軸を決める。

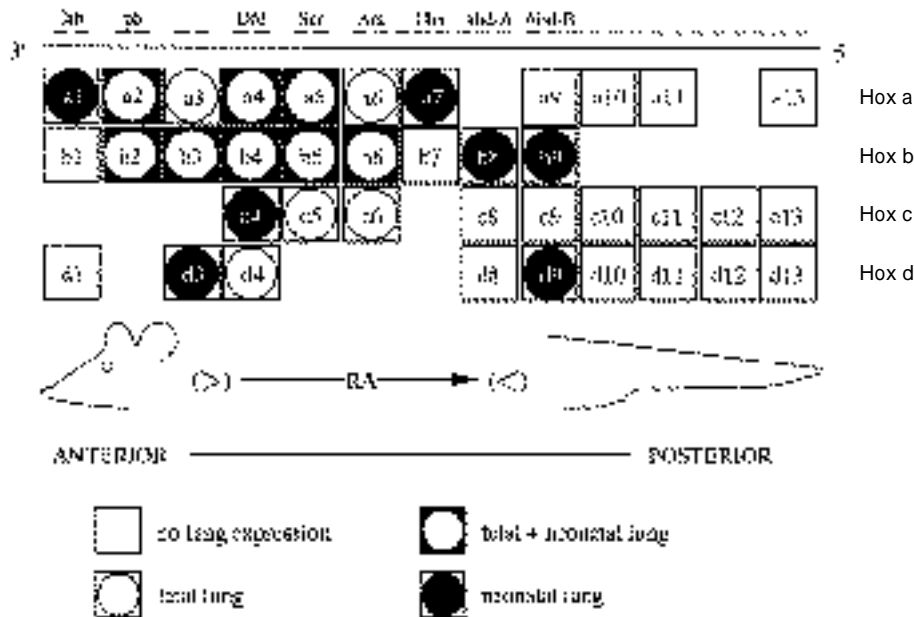


Fig. 2 Representation of the 4 Hox gene clusters aligned with the *Drosophila* homeobox genes ( top ). The 3' to 5' arrangement of Hox genes along the chromosome parallels the anterior-posterior domains of Hox expression in the embryo ( colinearity ). Vertical alignment is based on sequence homologies and defines 13 paralogous groups. Responsiveness to retinoic acid ( RA ): 3' genes are more responsive to RA than 5' genes. Hox genes expressed in fetal and/or neonatal lung are represented according to the box code in the picture.

Accroding to reference 56

一方、細胞分化では、Hox gene は上皮細胞 間質細胞 相互関係において間質細胞側に関わる調節遺伝子と考えられている<sup>54)</sup>。

Hox gene についての肺の成長、発育で明らかになっている問題点は以下の通りである<sup>54)</sup>。

(a) Hox gene のうち paralogous group 3 から 6 に位置するものは肺の成長、発育に関与している。

(b) Hox gene のうち paralogous group 3 から 6 に位置するものが肺の形成期において中極 末梢方向へのパターンを決めている。

(c) 成人の肺における Hox gene の発現は、発癌など病的な細胞分化を示唆するか、肺組織の再生を示唆するものである。

肺の成長、発育の過程で気道の分岐パターンがどのように決められるかは、成熟後における気道閉塞の起こりやすさとも密接に関連する問題である。レチノイドを投与することにより Hox gene に影響を与え<sup>57)-61)</sup>、気道の長軸方向のパターンおよび肺胞総数を人為的に変えうる可能性が示唆される。

## 6. 臨床的応用

肺の傷害、修復の過程でレチノイドが新しい治療法として、注目を集めている。

### 1) 気管支肺異形成症

低体重出生児で、生後、重症の呼吸不全により人工換気、酸素療法を必要とする病態は気管支肺異形成症 ( bronchopulmonary dysplasia, BPD ) として知られている。BPD は、肺の未成熟を背景に発症し、気道病変の傷害促進因子の亢進、修復促進因子の低下により発症すると考えられている。

最近、レチノールが、BPD の治療に極めて有効であることが明らかになった。

BPD に到る high risk group 症例に対し、二群に分け、ビタミン A 投与群を生食対照群と比較した治験成績によれば、ビタミン A 投与群で BPD の発症が有為に少なかった<sup>62)</sup>。

ビタミン A が成人の広汎な気道傷害、あるいは ARDS の治療として有効であるか、またその場合、血中 retinol binding protein ( RBP ) 濃度の測定が治癒機転のマーカーとなるかどうかは、今後、検討されるべき点である。

### 2) 肺気腫

肺気腫は、定義の上からも不可逆性の病変と考えられている。しかし、最近、Massaro ら一派が発表した実験成績<sup>63)</sup>は従来の考えをくつがえす衝撃的なものであり、米国では、ウォール街をも騒がせたと伝えられている。動物実験の結果がヒトに外挿できるかどうかの議論は別にして肺気腫の病変に形態学的な可逆性を証明したこと

は成果であった。

ラットに経気道的に elastase を投与して実験的な肺気腫を作成した。lung elastic recoil の低下による肺容量の増大、肺胞径の増大と肺胞数の減少が認められた。これらのラットに all-trans-RA を 12 日間投与し (実験群)、対照群と比較した。RA 投与群では mean liner intercepts は対照群より 30.2% 短く、また平均肺胞容積は 51% 減少していた。総肺胞数は 83% 増加、総肺胞表面積は約 17% 増加していた。これらの事実は、elastase による肺気腫が RA 投与により一部は治癒機転に到ったことを示唆する。前述のように、肺胞形成期には肺胞壁にある fibroblast は細胞質内にレチノールを貯留する脂肪滴をもっている。また、この時期に一致して CRBP-I, CRABP-I, nuclear retinoic acid receptor- $\gamma$  mRNA は各々、肺内でピークに達する<sup>64, 65)</sup>。

これらの事実よりレチノールが発育期に肺胞壁に出現する fibroblast を活性化させ、正常な肺胞形成を促した可能性が考えられている。しかし、この論文では残念ながら形態計測は完全とはいえず、傷害修復の結果として肺胞の新生、増加があるか否かについての厳密な結論は将来に待つことになった。

## おわりに

肺の成長、発育に関する近年の研究は分子生物学的考察に基づき薬理学的、細胞工学的にこれを人為的に変化させることに集中しているように思われる。

レチノイドは、一方で collagen-elastin network の新生により肺胞増生を刺激し、他方で Hox gene を介し肺胞増加に伴う末梢肺組織のパターン調節に関与している可能性がある。

## 文 献

- 1) Massaro GD, Massaro D: Formation of pulmonary alveoli and gas-exchange surface area: quantitation and regulation. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 73-92.
- 2) Alcorn DG, Adamson TM, Maloney JE, et al: A morphologic and morphometric analysis of fetal lung development in the sheep. *Anat Rec* 1981; 201: 655-667.
- 3) Balard PL, Klein AH, Fisher DA: Thyroid hormones and plasma corticosteroid binding globin capacity in fetal and newborn lambs. *Endocrinology* 1983; 113: 1197-1200.
- 4) Blanco LN, Massaro GO, Masaro D: Alveolar dimensions and number: developmental and hormonal regulation. *Am J Physiol* 1989; 257: L 240-L 247.
- 5) Collins MH, Kleinerman J, Moessinger AC, et al: Morphometric analysis of the growth of the normal

- fetal guinea pig lung. *Anat Rec* 1986; 216: 381-391.
- 6) Henning SJ: Plasma concentration of total and free corticosterone during development in the rat. *Am J Physiol* 1978; 235: E 451-E 456.
- 7) Sahebajami H, Domino M: Effects of postnatal dexamethasone treatment on development of alveoli in adult rats. *Exp Lung Res* 1989; 15: 961-973.
- 8) Massaro D, Teich N, Maxwell S, et al: Postnatal development of alveoli: regulation and evidence for a critical period in rats. *J Clin Invest* 1985; 76: 1297-1305.
- 9) Sosenko IRS, Frank L: Guinea pig lung development: surfactant, morphology and premature viability. *Pediatr Res* 1987; 21: 427-431.
- 10) Frank L, Sosenko IRS: Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. *J Pediatr* 1987; 110: 106-110.
- 11) Kitterman JA, Liggins GC, Campos GA, et al: Prepartum maturation of the lung: relation to cortisol. *J Appl Physiol* 1981; 51: 384-390.
- 12) Blanco LN, Massaro D, Massaro GD: Alveolar size, number, and surface area: developmentally dependent response to 13% O<sub>2</sub>. *Am J Physiol* 1991; 261: L 370-L 377.
- 13) Massaro GD, Olivier J, Dzikowski C, et al: Postnatal development of lung alveoli: suppression by 13% O<sub>2</sub> and a critical period. *Am J Physiol* 1990; 258: L 321-L 327.
- 14) Burri PH: The postnatal growth of the rat lung. III. Morphology. *Anat Rec* 1974; 180: 77-98.
- 15) Burri PH, Dbaly J, Weibel ER: The postnatal growth of the rat lung. I. Morphometry. *Anat Rec* 1974; 178: 711-730.
- 16) Cruz-Orive LM: Particle number can be estimated using a disector of unknown thickness: the selector. *J Microsc (Oxford)* 1987; 145: 121-142.
- 17) Cruz-Orive LM, Weibel ER: Sampling designs for stereology. *J Microsc (Oxford)* 1981; 122: 235-257.
- 18) Gundersen HJG, Jensen EB: Stereological estimation of the volume-weighted mean volume of arbitrary particles observed on random sections. *J Microsc (Oxford)* 1985; 138: 127-142.
- 19) Sterio DC: The unbiased estimation of the number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc (Oxford)* 1984; 134: 7-136.
- 20) Randell SH, Mercer RR, Young SL: Postnatal growth of pulmonary acini and alveoli in normal and oxygen-exposed rats studied by serial section reconstructions. *Am J Anat* 1989; 186: 55-68.
- 21) Mason RJ, Williams MC, Moses HL, et al: Stem cells

- in lung development, disease, and therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 355-363.
- 22) Massaro GD, Massaro D: Postnatal lung growth: evidence that the gas-exchange region grows fastest at the periphery. *Am J Physiol* 1993; 265: L 319-L 322.
- 23) Lin M, Qin Y, Liu J, et al: Mechanical strain induces pp60<sup>src</sup> activation and translocation to cytoskeleton in fetal rat lung cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 7066-7071.
- 24) Connolly DT, Stoddard BL, Harakas NK, et al: Human fibroblast-derived growth factor is a mitogen and chemoattractant for endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 144: 705-712.
- 25) Bollag W.: The retinoid revolution. *FASEB J* 1996; 10: 938-939.
- 26) Floyd EE, Jetten AM: Retinoids, growth factors, and the tracheobronchial epithelium. *Lab Invest* 1988; 59: 1-4.
- 27) Sivaprasadarao A, Findlay JBC: The retinol-binding protein superfamily. In: *Vitamin A in health and disease*. ed. by R. Blomhoff, Marcel Dekker Co., New York, 1994, p.87-p.117.
- 28) Wolf G: A history of vitamin A and retinoids. *FASEB J* 1996; 10: 1102-1107.
- 29) Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996; 10: 940-954.
- 30) Napoli JL: Retinoic acid biosynthesis and metabolism. *FASEB J* 1996; 10: 993-1001.
- 31) Buckingham S, McNary WF, Sommers SC, et al: Is lung an analog of Moog's developing intestine? Phosphatases and pulmonary alveolar differentiation in fetal rabbits. *Fed Proc* 1968; 27: 328.
- 32) Seidner SR: Augmentation of exogenous surfactant treatments with lung maturational agents. In: *Surfactant therapy for lung disease*. ed. by B. Robertson & H.W. Taeusch, Marcel Dekker, Inc., New York, 1995, p.371-p.406.
- 33) Massaro D, Massaro GD: Dexamethasone accelerates postnatal alveolar wall thinning and alters wall composition. *Am J Physiol* 1986; 251: R 218-R 224.
- 34) Okabe T, Yorifuji H, Yamada E: Isolation and characterization of vitamin A storing lung cells. *Exp Cell Res* 1984; 154: 125-135.
- 35) Clerch LB, Whitney P, Massaro D: Rat lung lectin gene expression is regulated developmentally and by dexamethasone. *Am J Physiol* 1989; 256: C 501-C 505.
- 36) Powell JT, Whitney PL: Postnatal development of rat lung: changes in lung lectin, elastin, acetylcholinesterase and other enzymes. *Biochem J* 1980; 188: 1-8.
- 37) Ong D, Chytil F: Changes in the levels of cellular retinol- and retinoic-acid-binding proteins of liver and lung during perinatal development of rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3976-3978.
- 38) Shenai JP: Vitamin A in lung development and bronchopulmonary dysplasia. In: *Vitamin A in health and disease*. ed. by R. Blomhoff, Marcel Dekker Co., New York, 1994, p.323-p.342.
- 39) McGowan SE, Harvey CS, Jackson SK: Retinoids, retinoic acid receptors, and cytoplasmic retinoid binding proteins in perinatal rat lung fibroblasts. *Am J Physiol* 1995; 269: L 463-L 472.
- 40) Chytil F: Retinoids in lung development. *FASEB J* 1996; 10: 986-992.
- 41) Liu R, Harvey CS, McGowan SE: Retinoic acid increases elastin in neonatal rat lung fibroblast cultures. *Am J Physiol* 1993; 265: L 430-L 437.
- 42) Kida K, Thurlbeck WM: The effects of  $\beta$ -aminopropionitrile on the growing rat lung. *Am J Pathol* 1980; 101: 693-710.
- 43) Kida K, Thurlbeck WM: Lack of recovery of lung structure and function after the administration of  $\beta$ -aminopropionitrile in the postnatal period. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 467-475.
- 44) Kida K, Thurlbeck WM: Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 125-131.
- 45) Franckhauser J, Antras-Ferry J, Robin P, et al: Glucocorticoids antagonize retinoic acid stimulation of pcpk gene transcription in 3T3-F442A adipocytes. *Cell Mol Biol* 1994; 40: 723-729.
- 46) Goradeski GI, Eckert RL, Utian WH, et al: Retinoids, sex steroids and glucocorticoids regulate ectocervical cell envelope formation but not the level of the envelope precursor, involucrin. *Differentiation* 1989; 42: 75-80.
- 47) Rush MG, Riaz-UI-Haq, Chytil F: Opposing effects of retinoic acid and dexamethasone on cellular retinol-binding protein ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 1991; 129: 705-709.
- 48) Scott MP, Tamkun JW, Hartzell GW: The structure and function of the homeodomain. *Biochim Biophys Acta* 1989; 989: 25-48.
- 49) McGinnis W, Krumlauf R: Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992; 68: 283-302.
- 50) Andrew DJ, Scott MP: Downstream of the homeotic genes. *New Biologist* 1992; 4: 5-15.

- 51 ) Edelman GM, Jones FS : Outside and downstream of the homeobox. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 20683-20686.
- 52 ) Kappen C, Schughart K, Ruddle FH : Early evolutionary origin of major homeodomain sequence classes. *Genomics* 1993 ; 18 : 54-70.
- 53 ) Stein S, Fritsch R, Lemaire L, et al : Checklist-vertebrate homeobox genes. *Mech Dev* 1996 ; 55 : 91-108.
- 54 ) Kappen C : Hox genes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996 ; 15 : 156-162.
- 55 ) Kappen C, Ruddle FH : Evolution of a regulatory gene family : HOM/HOX genes. *Curr Opin Genet Dev* 1993 ; 3 : 931-938.
- 56 ) Cardoso WV : Transcription factors and pattern formation in the developing lung. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : L 429-L 442.
- 57 ) Bogue CW, Gross I, Vasavada H, et al : Identification of Hox genes in newborn lung and effects of gestational age and retinoic acid on their expression. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : L 448-L 454.
- 58 ) Guazzi S, Lonigro R, Pintonello L, et al : The thyroid transcription factor-1 gene is a candidate target for regulation by Hox proteins. *EMBO J* 1994 ; 13 : 3339-3347.
- 59 ) Cardoso WV, Williams MC, Mitsialis SA, et al : Retinoic acid induces changes in the pattern of airway branching and alters epithelial cell differentiation in the developing lung in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995 ; 12 : 464-476.
- 60 ) Morriss-Kay GM, Sokolova N : Embryonic development and pattern formation. *FASEB J* 1996 ; 10 : 961-968.
- 61 ) Marshall H, Morrison A, Studer M, et al : Retinoids and Hox genes. *FASEB J* 1996 ; 10 : 969-978.
- 62 ) Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al : Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987 ; 111 : 269-277.
- 63 ) Massaro GDC, Massaro D : Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Med* 1997 ; 3 : 675-677.
- 64 ) Ong DE, Chytil F : Changes in levels of cellular retinol- and retinoic-acid-binding protein of liver and lung during perinatal development of rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976 ; 73 : 3976-3978.
- 65 ) Grummer MA, Zachman RD : Postnatal rat lung retinoic acid receptor (RAR) mRNA expression and effects of dexamethasone on RAR- $\beta$  mRNA. *Pediatr Pulmonol* 1995 ; 20 : 234-240.

## Abstract

### Recent Advance in Alveolar Formation

Kozui Kida

Pulmonary Division, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

Recent technological advance in both molecular biology and morphology contributes to develop a research of alveolar formation in pre- and postnatal period.

Retinoid, which has been known more than 2,000 compounds, has a key role for newly alveolar synthesis through various metabolic pathways related Hox gene, vitamin A laden fibroblast and collagen-elastin network. It has been shown that retinoid is a possible therapeutic regimen not only diffuse lung injury, such as bronchopulmonary dysplasia, but also a hopeful new-drug for newly alveolar synthesis in severe emphysema.