

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成 22 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

松島 綱治

東京大学大学院医学系研究科
教授

慢性炎症に伴う臓器線維化の分子・細胞基盤

§ 1. 研究実施体制

(1)「松島」グループ(研究機関別)

① 研究代表者:松島 綱治 (東京大学大学院医学系研究科、教授)

② 研究項目

- (1) 新規遺伝子改変マウスの開発
- (2) 肺線維症モデルにおける組織細胞、炎症細胞の動態解析
- (3) 正常および線維化誘導肺由来線維芽細胞の transcriptome 解析
- (4) 転写因子による線維芽細胞分化制御

(2)「和田」グループ

① 主たる共同研究者:和田 隆志 (金沢大学医薬保健研究域医学系、教授)

② 研究項目

- (5) 腎線維化に関わる細胞基盤の確立
- (6) 肝臓における線維化と炎症に関する基盤研究
- (7) 炎症の遷延化、筋線維芽細胞分化・活性化の分子基盤の確立
- (8) SIP による炎症の遷延化、筋線維芽細胞分化・活性化の制御

(3)「義江」グループ

① 主たる共同研究者:義江 修 (近畿大学医学部、教授)

② 研究項目

- (9) 肺線維化機序における IL-27 の役割の解明
- (10) 筋線維芽細胞の分化/活性化および増殖における HSP27 の役割の解明

(4)「上阪」グループ

① 主たる共同研究者:上阪 等 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、教授)

② 研究項目

- (11) 関節炎における滑膜線維芽細胞の活性化機構
- (12) 膠原病に合併した肺線維症における fibrocyte の解析
- (13) 筋炎における筋由来細胞遊走因子の同定

(5)「稲垣」グループ

① 主たる共同研究者:稲垣 豊(東海大学医学部、教授)

② 研究項目

- (14) 肝線維化の細胞基盤に関する研究

§ 2. 研究実施の概要

臓器線維化は、臓器固有の機能、たとえば肺におけるガス交換や、肝臓、腎臓における代謝などを担う上皮組織が、慢性炎症の過程で、I 型コラーゲンなどの細胞外マトリックスに置き換わり硬くなることで臓器不全に陥る疾患です。詳しいメカニズムは未だ解明されておらず、多くの場合で薬剤による治療が困難であり、発症機序の解明と新たな診断・予防・治療法の開発が望まれています。線維化をもたらす原因として、活性化した線維芽細胞が線維化部位に集積し、I 型コラーゲンを大量に産生することが明らかになっています。研究代表者らのグループは、I 型コラーゲン産生細胞を同定可能な蛍光レポーターマウスを用いてマウス肺線維症モデルを作成し、活性化した線維芽細胞の起源、増殖、細胞死、遺伝子発現プロファイル、さらにはその制御因子を解析してきました。薬剤で誘導する急性肺線維症モデルでは、線維化巣に集積する活性化線維芽細胞の起源について、上皮細胞や血管周囲細胞(pericyte)の重要性を示す先行研究がなされていますが、私たちが新たに構築したシングルセルレベルでの解析では、常在性線維芽細胞の寄与が最も大きいことが分かってきました。転写因子を中心とした線維芽細胞の活性化に関わる分子ネットワークも明らかになりつつあり、新規分子標的としての可能性を検証しています。また、職業性の進行性肺線維症の一つである珪肺症モデルの解析からは、炎症部位へ浸潤する炎症性単球/マクロファージが、線維芽細胞、上皮細胞などの活性化状態を制御し、線維化範囲の拡大を防いでいることを明らかにしました。このような制御性の炎症性単球/マクロファージの誘導が、線維症治療の新たな治療戦略になると期待しています。糖尿病性腎症の研究からは、糖尿病状態でメサンギウム細胞が炎症誘導性の遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかになり、さらに、新規の骨髄由来細胞集団による線維化制御機構の解明も進んでいます。肝線維症の研究からは、肝硬変症例における肝性脳症の治療に用いられる分岐鎖アミノ酸(BCAA)が、TGF β シグナルの抑制とインターフェロンシグナルの活性化を介して、PDGF-C の過剰発現で誘導する肝線維化および肝発癌を抑制することを明らかにしました*1。また、誘導性に活性酸素を惹起可能な遺伝子改変マウスを用いて非アルコール性脂肪性肝炎モデルを作成し、酸化ストレスによる肝線維化病態の関わりを解析したところ、酸化ストレスと高脂肪・高ショ糖食負荷の相乗作用により傷害を受けた肝細胞から産生された CC ケモカインが炎症細胞浸潤を引き起こし、コラーゲンを産生する小葉内の星細胞を活性化させる肝線維化の進展機序が初めて明らかになりました。線維芽細胞の過剰な活性化が関節の破壊をもたらす関節リウマチ(RA)モデルの解析から、病的な滑膜線維芽細胞が主に関節常在線維芽細胞に由来すること、またその細胞増殖を抑制する選択的 CDK4/6 阻害薬 palbociclib と TNF 阻害剤であるエタネルセプトの併用により、免疫抑制を来さない条件下で RA 治療が可能であることを明らかにしました*2。今後、これらの成果をもとに、臓器線維化において共通または臓器固有の分子・細胞基盤を確立し、新規診断・治療標的の開発につなげることを目指しています。

*1 Shirasaki T., *et al.* Hepatology. 2014

*2 Hosoya T., *et al.* Ann Rheum Dis. 2014