

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：慢性炎症に伴う臓器線維化の分子・細胞基盤
3. 研究開発代表者：松島 綱治（東京大学大学院医学系研究科）
4. 研究開発の成果：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。線維化の進行過程では、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。私たちは、これまでに 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使っ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。今年度は、新たに開発した線維芽細胞の気管内移入法を用いて、線維化誘導肺に移入した線維芽細胞が段階的に局在や形態を変えていく過程と、このような変化をもたらす遺伝子発現変化を詳細に解析しました。その結果、線維芽細胞の活性化早期に働く転写因子 A と、I 型コラーゲンを高産生する筋線維芽細胞への分化を制御する転写因子 B が明らかになりました。転写因子 B の阻害剤が、筋線維芽細胞への分化を抑制したことから、転写因子 B ならびにその上流シグナルの阻害剤が、肺線維症の新規治療薬になると期待しています。これとは別に、遺伝子発現解析とネットワーク解析から絞り込んだ、活性化線維芽細胞における線維化関連遺伝子の発現を制御する転写因子の機能を検証し、線維芽細胞の増殖に関わる転写因子 C を同定しました。エピジェネティックな機構による線維芽細胞の活性化制御を解析する中で、線維芽細胞の活性化に伴う遺伝子発現変動の多くがヒストン修飾変化を介していること、DNA メチル化や microRNA が一部の線維化関連遺伝子の発現を制御していることも明らかになり、エピジェネティックな機構を標的とした線維化の治療の可能性も見えてきました。筋線維芽細胞の増殖を肺線維症に関わる炎症介在因子の機能解析からは、IL-27 が IL-10 の産生誘導を介してウイルス感染による肺炎を抑制すること、HSP27 のノックダウンにより筋線維芽細胞の増殖、分化を抑制できること、S1P2 がマクロファージの機能制御を介してブレオマイシン誘発肺線維症に関わっていること、また S1P2 シグナルにより制御されるサイトカイン A が肺線維症の新しい治療標的になることなどを見いだしました。一方、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/マクロファージを主な産生源とする TNF が、線維芽細胞などの過剰な活性化を抑制していることが明らかになりました。糖尿病性腎症の研究からは、新規の骨髄由来細胞集団が、周囲細胞ならびに TGF-beta との連関により心線維化に関与しており、また同細胞の浸潤を制御するケモカインの阻害により線維化が軽減することを明らかになりました。肝線維化に関する研究からは、肝線維化を抑制する BCAA (分岐鎖アミノ酸) が、星細胞における TGF- β シグナルを抑制すること、肝細胞の傷害・変質を抑制すること、mTORC1 依存的に TGF β R1 の発現を抑制すること等により線維化を抑制していることが明らかになりました。また、ミトコンドリアの電子伝達系に関与するコハク酸脱水素酵素の遺伝子変異マウスに高脂肪・高シヨ糖食を給餌することで誘導する非アルコール性脂肪肝炎(NASH) の発症には、酸化ストレスと高脂肪・高カロリー食を引き金として産生される CCL2 や CCL3 などの CC ケモカインによる CCR5 陽性炎症細胞の動員が深く関わっていることを明らかにし、これを標的とした治療戦略の可能性を見出しました。関節リウマチについては、マウス RA モデルで確立したサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害剤と抗サイトカイン療法の併用療法の臨床応用について研究を進めています。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。