

Elucidation of mechanisms of progressive organ fibrosis and application to therapy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/41228

【総説】

第11回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 臓器線維化機序の解明と治療法への展開

Elucidation of mechanisms of progressive organ fibrosis and application to therapy

坂井宣彦 (さかい のりひこ)

はじめに

線維化は、多くの慢性疾患において最終的に臓器不全をもたらす共通進展機序であり、生命予後に深く関与する。しかしながら、いまだその治療は確立されておらず、線維化進展機序の解明は重要な課題である。

線維化は、臓器障害に対する過度の創傷治癒反応、すなわちコラーゲンをはじめとする細胞外基質産生能を有する細胞の集積と、過剰な細胞外基質沈着とを特徴とする。この線維化の進展に伴い、臓器の構造的および機能的恒常性は破壊され臓器不全にいたる。しかし、これら過度の創傷治癒反応をもたらす分子生物学的基盤は、まだ完全には同定されていない。かかる分子生物学的基盤の中核として、コラーゲン産生細胞および線維化関連メディエーターの線維化進展機序にはたす意義の解明は、現在そのほとんどが難治性である各種線維性疾患の新たな治療法開発につながる事が期待される。

本総説では、はじめに線維化進展機序におけるコラーゲン産生細胞、ことに骨髓由来コラーゲン産生細胞である bone marrow-derived fibroblast progenitor-like cells (BMDFP) に着目し、その制御機構の解析から得られた知見を概説する。さらに新規線維化関連メディエーターとして、脂質メディエーターのひとつである lysophosphatidic acid (LPA) に着目し、その線維化進展機序にはたす意義について得られた知見についても概説する。

1. BMDFP と線維化

これまで線維化に関与するコラーゲン産生細胞として、臓器固有線維芽細胞や上皮細胞、血管内皮細胞あるいは周皮細胞由来の線維芽細胞などが報告されている。一方近年、コラーゲン産生能を有する骨髓由来白血球系細胞である BMDFP の存在が明らかとなっており、新たなコラーゲン産生細胞の一つとして注目されている。

1-1. BMDFP の生物学的性状

1994年、Bucalaら¹⁾はマウス皮膚創傷治癒モデルにおいて、皮下チャンバー内に骨髓由来白血球系細胞表面マーカーが陽性で、かつI型コラーゲン産生能をもつ細胞 (BMDFP) が浸潤することを見出した。BMDFPの特徴として、骨髓由来白血球系細胞表面マーカー (CD45, CD34) が陽性であり、同時に vimentin, I型コラーゲンおよび fibronectin など細胞外基質産生能を有することが挙げられる。さらに BMDFP は各種炎症性サイトカインやケモカイン、ならびに増殖因子の産生能を有しており、各種炎症・免疫担当細胞の活性調節に関与することが示唆されている。一方、transforming growth factor (TGF)- β_1 などの増殖因子刺激により、BMDFP 自身が α -smooth muscle actin (α SMA) 陽性筋線維芽細胞に分化し、コ

ラーゲン産生能が亢進することも報告されている²⁾。このことから、BMDFP は末梢血から臓器への浸潤を契機として、局所の環境因子刺激により活性化することで、線維化進展機序に関与することが示唆される。

1-2. BMDFP のマウス腎線維化進展機序における役割
1-2-1. マウス腎線維化における、BMDFP の腎浸潤

本邦における末期腎不全による慢性透析患者は31万人を超え、この透析患者の増加は医学的、社会的ならびに医療経済上大きな問題となっている。腎障害が進展し腎不全に至る過程において、各種腎疾患はその病因を問わず、腎線維化という共通のプロセスをとることを特徴とする。そこで、腎線維化進展機序における BMDFP の役割を明らかにするため、一側尿管結紮 (unilateral ureteral obstruction; UUO) によりマウス腎線維化モデルを作成し、線維化腎への BMDFP (CD45/I型コラーゲン二重陽性細胞) 浸潤を検討した³⁾。結紮腎において BMDFP の腎間質への浸潤が認められ、特に皮髄境界領域で顕著であった。また浸潤 BMDFP 数は線維化進展に一致して増加を認めた (図1a)。この結果から、腎線維化進展機序に、BMDFP が何らかの形で寄与することが示唆された。

1-2-2. マウス腎線維化における、BMDFP の制御機構：
ケモカイン・ケモカイン受容体系

続いて、BMDFP の腎線維化にはたす役割を明確にするために、BMDFP の腎浸潤を制御することで、腎線維化にどのような影響をあたえるかを検討した。これまで末梢血白血球の臓器浸潤には、ケモカイン・ケモカイン受容体系が関与することが知られている。また BMDFP においてもケモカイン受容体として、CCR2, CCR5, CCR7, CXCR4, CXCR6 などが発現していることは、その臓器浸潤機構を考えるうえで注目に値する²⁾。さらにマウス皮膚創傷治癒モデルにおいて、CCR7 リガンドである secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21) により病変組織に BMDFP が遊走することが報告されている。そこで我々は、腎線維化におけるケモカイン-ケモカイン受容体系、ことに CCL21/CCR7 シグナルに着目し、腎線維化進展機序における BMDFP の制御機構としての意義を検討した³⁾。

まず、マウス UUO モデルにおける CCR7 陽性 BMDFP (CCR7/I型コラーゲン二重陽性細胞) の腎浸潤をフローサイトメトリー法にて確認した (図1b)。そこで、CCL21/CCR7 シグナルが BMDFP の腎浸潤を介した進行性腎線維化に及ぼす影響を明らかにするため、抗 CCL21 中和抗体ならびに CCR7 ノックアウトマウス (CCR7ko) を用いて検討した。腎内ハイドロキシプロリン量は抗 CCL21 中和抗体投与マウスならびに CCR7ko

で野生型マウス (WT) に比し有意に低下した (図1c). また、これに一致して腎内BMDFP数も、CCL21/CCR7シグナル阻害により有意に低下した (図1d). この知見より、CCL21/CCR7シグナルはBMDFPの腎浸潤を制御することで、UUOによる腎線維化進展機序に関与することが示唆された。

さらに我々は、CCL21/CCR7シグナル依存性のBMDFPの腎浸潤経路についても検討した。High endothelial venules (HEVs) は末梢リンパ節のpostcapillary venulesに存在する特殊に分化した血管である。CCR7のリガンドであるCCL21は生理的状態においてリンパ節のHEVsやT細胞領域に恒常的に発現し、CCR7陽性細胞のリンパ節へのホーミングに関与する。一方、糸球体腎炎やクローン病といった炎症性疾患においても、炎症性臓器にCCL21陽性HEVs様血管が発現誘導され、炎症性臓器へのCCR7陽性細胞浸潤に関与することが示唆される⁴⁾。そこで、UUOによるマウス腎線維化モデルにおいてHEVs様血管 (MECA79陽性血管) の局在を検討したところ、線維化進展に一致して腎皮髄境界領域にCCL21陽性HEVs様血管 (CCL21/MECA79二重陽性血管) の発現が増加することが観察された。CCL21/CCR7シグナルを阻害することで、腎線維化と腎内BMDFP数の両者が減少することからも、CCL21陽性HEVs様血管はBMDFPの腎浸潤経路として重要であることが推測された。

1-2-3. マウス腎線維化における、BMDFPの制御機構：レニン・アンジオテンシン系

レニン・アンジオテンシン系は血圧調節系としてだけでなく、心管リモデリングや慢性腎臓病をはじめ様々な病態で重要な役割を担うことが明らかとなっている。一方アンジオテンシンII (Ang II) の受容体には2つのサブタイプ、すなわちAT₁受容体とAT₂受容体が存在することが知られている。それらの作用として、AT₁受容体は細胞外基質産生促進から線維化亢進に、一方AT₂受容体は細胞外基質産生抑制から線維化抑制に働くことが報告されている。これまで腎領域では、AT₂受容体ノックアウトマウス (AT₂ko) におけるUUOモデルが検討されている。その中で、AT₂koの結紮腎では腎線維化増悪と腎間質内vimentin陽性細胞増加を認めることが報告されている。BMDFPもvimentin陽性であることが知られており、我々は腎線維化進展機序におけるBMDFPの制御機構としてのレニン・アンジオテンシン系の意義について検討した⁵⁾。UUO5日目の結紮腎において、AT₂koではWTに比し、腎線維化面積率および腎内I型プロコラーゲン α 1鎖mRNA発現が増加した。一方AT₁受容体阻害剤 (valsartan) 投与にて、WTおよびAT₂koともに腎線維化の改善を認めた (図2a, b)。またBMDFPは皮髄境界領域を中心に腎浸潤を認め、その浸潤細胞数は腎線維化の程度に一致してAT₂koでWTに比し有意に高値であった。一方AT₁受容体阻害にて、いずれの群においても浸潤細胞数の低下を認めた (図2c)。AngII持続投与による腎線維化モデルにおいても同様に、腎線維化およびBMDFPの腎浸潤数はAT₂koでWTに比し高値であった。また、AT₁受容体阻害剤投与にて、いずれの群においても腎線維化とBMDFPの腎浸潤数の減少を認めた。続いて、ヒト末梢血から分離したBMDFPをAng IIで刺激し、I型プロコラーゲン α 1鎖mRNA発現を検討した。まずBMDFPにおけるAT₁受容体、AT₂受容体発現

をRT-PCRにて確認した。さらにAng II刺激により、I型プロコラーゲン α 1鎖mRNA発現は時間依存性に亢進した。一方AT₁受容体阻害剤前投与群ではI型プロコラーゲン α 1鎖mRNA発現は低下したが、AT₂受容体阻害剤 (PD123319) 前投与群ではその遺伝子発現は亢進した。以上の知見より、レニン・アンジオテンシン系は、AT₁受容体/AT₂受容体を介してBMDFPの腎浸潤およびコラーゲン産生能を制御することで、腎線維化に関与することが推測された。

1-3. ヒト腎疾患のバイオマーカーとしてのBMDFPの可能性

これまでヒト糸球体腎炎患者の腎生検標本を用いた検討において、CD34陽性紡錘形細胞が腎間質に浸潤しており、その浸潤数が間質容積と密接に相関することが報告されている。そこで我々は腎生検を施行した各種腎疾患100例を対象に、腎へのBMDFP浸潤および腎内BMDFP数と臨床病理学的指標との相関を検討した⁶⁾。各種腎疾患においてBMDFPの腎浸潤を認め、腎内BMDFP数は血清クレアチニン値ならびにCRP値と正相

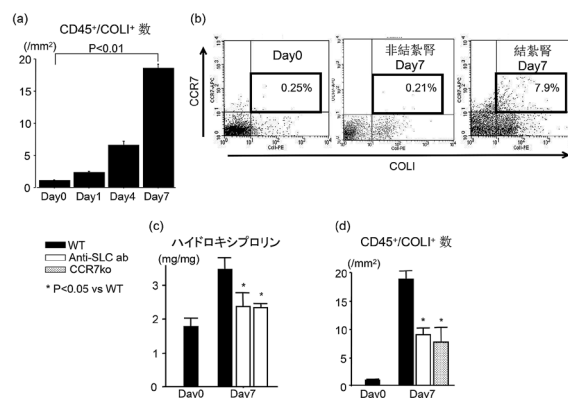


図1. 腎線維化におけるBMDFPの腎浸潤を介したCCL21/CCR7シグナルの意義 (文献3改変)

(a) 腎浸潤BMDFP (CD45⁺/COL1⁺) 数は線維化進展に一致して増加した。(b) 結紮腎におけるCCR7陽性BMDFPの腎浸潤。(c, d) ハイドロキシプロリン量、およびBMDFP数は抗CCL21中和抗体投与マウス (Anti-SLC ab) ならびにCCR7ノックアウトマウス (CCR7ko) で野生型マウス (WT) に比し有意に低下した。COL1; I型コラーゲン。

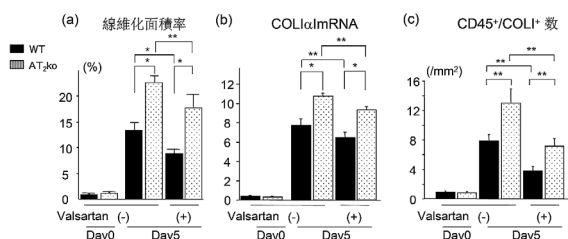


図2. 腎線維化におけるBMDFPの腎浸潤を介したレニン・アンジオテンシン系の意義 (文献5改変)

(a-b) 結紮腎において、AT₂受容体ノックアウトマウス (AT₂ko) では野生型マウス (WT) に比し、線維化面積率およびI型プロコラーゲン α 1鎖mRNA発現が増加した。一方AT₁受容体阻害剤 (valsartan) 投与にて、WTおよびAT₂koともに腎線維化の改善を認めた。(c) BMDFP数は、腎線維化の程度に一致してAT₂koでWTに比し有意に高値であった。一方valsartan投与にて、いずれの群においてもBMDFP数の低下を認めた。COL1; I型コラーゲン, COL1 α 1; I型プロコラーゲン α 1鎖。*P<0.01, **P<0.05。

関を認めた。さらに腎内BMDFP数は推算糸球体濾過量および24時間クレアチンクリアランスと負の相関を認めた。一方病理学的指標において、腎内BMDFP数は腎間質線維化面積率と正相関を認めた(表1)。またステロイド治療による疾患活動性の低下に一致して、腎内BMDFP数は減少した。このことから、ヒト腎疾患、ことに腎線維化機序におけるBMDFPの関与が推測された。また腎生検時の間質内BMDFP数をモニタリングすることは、腎機能ならびに治療効果を反映するバイオマーカーとなりうることを示唆された。

1-4. 各種臓器線維化進展機序における、共通標的細胞としてのBMDFP

我々は、腹膜透析や腹腔内臓器術後腸管癒着、ならびに癌腹膜播種など、多彩な病態と関連する腹膜線維化進展機序にも着目し、BMDFPの意義を検討してきた⁷⁾。その結果、グルコン酸クロロヘキシジン (CG) の腹腔内投与によるマウス腹膜線維化モデルにおいて、腹膜線維化進展に一致してBMDFPの腹膜浸潤を確認した(図3a)。続いてBMDFPの腹膜浸潤制御機構として、ケモカイン、ことにCCL2 (CCR2リガンド) 産生シグナルとして知られるp38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) に焦点を当て、p38MAPK阻害剤であるFR167653 (FR) 投与が腹膜線維化やBMDFP浸潤にあたえる影響を検討した。FR投与により腹膜線維化の抑制、腹膜内CCL2mRNA発現抑制、および腹膜内CCR2陽性BMDFP (CCR2/I型コラーゲン二重陽性細胞) 数の減少を認めた(図3b-d)。さらにヒト培養BMDFPにおいて、TGF- β_1 刺激により亢進したI型プロコラーゲンmRNA発現はFR投与により抑制された(図3e)。このことより腹膜線維化進展機序において、p38MAPK-CCL2カスケードを介したBMDFPの腹膜浸潤にくわえ、浸潤BMDFPのp38MAPK活性化を介したコラーゲン産生亢進の重要性が示唆された。

前述したように、線維化は細胞外基質産生能を有する細胞の集積と、過剰な細胞外基質沈着とを特徴とし、これらは臓器の種類に関わらず認められる共通所見である。近年、細胞外基質産生能を有する細胞であるBMDFPの集積が、腎臓や腹膜のみならず心臓、肺、皮膚など多様な臓器線維化において認められ、またその制御が線維化進展抑制につながるということが明らかとなってきた²⁾。これらの知見から、各種臓器線維化進展機序における共通の標的細胞としてBMDFPの重要性が推測され、ケモカイン・ケモカイン受容体系やレニン・アンジオテンシン系をはじめとしたBMDFPの制御機構の解明は線維化治療の開発につながることを考えられる(図4)。

2. LPAと線維化

2-1. LPAの生物学的背景

線維化進展機序の解明および治療法の開発をすすめるうえで、新規線維化関連分子の同定は重要な課題である。LPAは生理活性脂質(脂質メディエーター)のひとつであり、グリセロール骨格を背景に、リン酸基と脂肪酸が結合した構造をもつ。LPAシグナルは、Gタンパク質共役型受容体である少なくとも6種類のLPA受容体(LPA₁₋₆)により伝達される。これらのLPA受容体を介したシグナル伝達によって、LPAは細胞収縮、遊走、生存、増殖、遺伝子発現を含む多くの基本的な細胞活動を制御することが知られている。なかでもLPA-LPA₁シグナルは、肺

線維芽細胞の遊走を増強することで肺線維化進展機序に寄与することが報告されている⁸⁾。そこで我々は、多様な生理活性を持つLPAと、その受容体LPA₁に着目し、腹膜線維化進展機序における意義を検討した⁹⁾。

2-2. 腹膜線維化進展機序におけるLPA-LPA₁シグナル

LPA-LPA₁シグナルが腹膜線維化に及ぼす影響を明らかにするため、LPA₁ノックアウトマウス(LPA₁^{-/-})ならびにLPA₁アンタゴニスト(AM095)を用いて、CG誘発腹膜線維化にあたえる影響を検討した。図5aに示すように、腹膜内ハイドロキシプロリン量はLPA₁^{-/-}でLPA₁^{+/+}に比し有意に低下した。またAM095投与群として2種類、すなわち予防的投与群(CG投与と同時に開始)と治療的投与群(CG投与1週間後に開始)を検討したが、いずれにおいてもvehicle投与群に比し、腹膜内ハイドロキシプロリン量など腹膜線維化指標は抑制された。さらに、コラーゲン産生細胞の腹膜内浸潤をI型プロコラーゲンプロモーター下でgreen fluorescent protein (GFP)を発現するCol-GFPマウスを用いて検討したところ、GFP陽性コラーゲン産生細胞数はAM095投与により低下した。また、コラーゲン産生細胞の増殖率を検討するために、GFPとproliferating cell nuclear antigen (PCNA)の二重染色を施行した。図5bに示すように、GFP/PCNA二重陽性細胞数はAM095投与群で低下した。この知見より、LPA-LPA₁シグナルはコ

表1. 腎内BMDFP数と臨床病理学的指標の相関

	<i>r</i>	P
血清クレアチニン	0.331	<0.05
CRP	0.317	<0.05
HbA1c	-0.271	NS
推算糸球体濾過量	-0.352	<0.05
24hCcr	-0.451	<0.05
糸球体硬化	0.144	NS
間質線維化	0.374	<0.01
尿蛋白	0.12	NS

NS; not significant, 24hCcr; 24時間クレアチンクリアランス

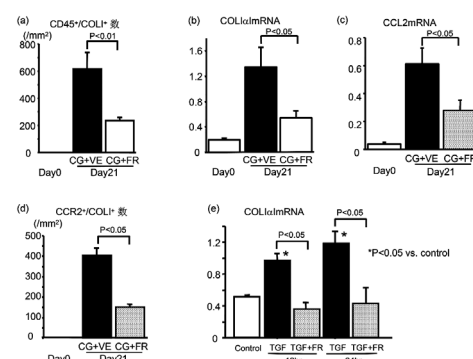


図3. BMDFPの浸潤・活性化を介したp38MAPKの腹膜線維化への寄与(文献7改変)

(a)腹膜線維化進展に一致したBMDFPの腹膜浸潤、p38MAPK阻害剤(FR167653; FR)投与により、腹膜線維化(b)、CCL2mRNA発現(c)、およびCCR2陽性BMDFP数(d)は抑制された。(e)ヒト培養BMDFPにおいて、TGF- β_1 刺激により亢進したI型プロコラーゲンmRNA発現はFR投与により抑制された。COL1; I型コラーゲン, COL1 α 1; I型プロコラーゲン α 1鎖。CG; グルコン酸クロロヘキシジン, VE; vehicle

ラーゲン産生細胞の増殖能を制御することでコラーゲン細胞数を調節して、腹膜線維化進展機序に関与することが示唆された。

続いて、LPA-LPA₁シグナルとコラーゲン産生細胞の増殖をつなぐ機序を検討した。これまでconnective tissue growth factor (CTGF)が代表的コラーゲン産生細胞である線維芽細胞の増殖能を制御することが報告されている¹⁰⁾。そこで腹膜内CTGF発現を検討したところ、腹膜線維化進展に一致してLPA₁^{+/+}においてCTGF発現は亢進し、一方LPA₁^{-/-}でCTGF発現はLPA₁^{+/+}に比し有意に低下した(図5c)。また、腹膜におけるCTGF発現細胞を同定する目的で免疫組織染色を施行したところ、CTGF発現は主として腹膜中皮細胞で陽性であった。このことから、LPA-LPA₁シグナルは腹膜中皮細胞においてCTGF発現を制御することが考えられた。さらに、LPA-LPA₁シグナルの制御を受けた腹膜中皮細胞由来CTGFがコラーゲン産生細胞

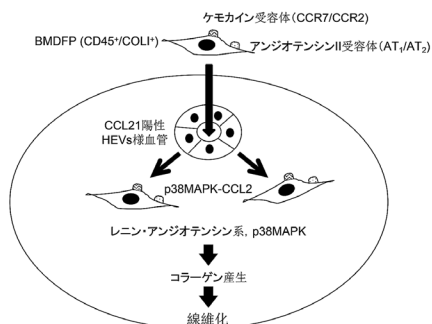


図4. 臓器線維化進展機序におけるBMDFPの制御機構
HEVs; High endothelial venules, MAPK; mitogen-activated protein kinase.

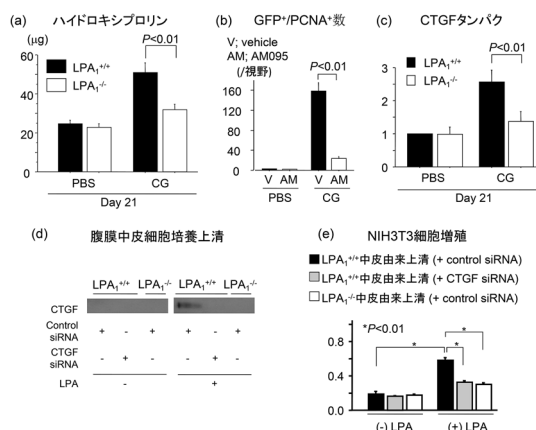


図5. 腹膜線維化機序におけるLPA-LPA₁シグナル依存性のコラーゲン産生細胞増殖機構(文献9改変)
(a) 腹膜内ハイドロキシプロリン量はLPA₁^{-/-}でLPA₁^{+/+}に比し有意に低下した。(b) 増殖中のコラーゲン産生細胞(GFP/PCNA二重陽性細胞)数はAM095投与群で低下した。(c) 腹膜線維化進展に一致してLPA₁^{+/+}においてCTGF発現は亢進し、一方LPA₁^{-/-}でCTGF発現はLPA₁^{+/+}に比し有意に低下した。(d) 腹膜中皮細胞培養上清中CTGF。(e) LPA刺激後CTGFを含有した腹膜中皮細胞培養上清は、NIH3T3細胞の増殖能を亢進させた。一方、CTGF siRNA前処置によりCTGF発現を抑制させた腹膜中皮細胞培養上清は、CTGF含有腹膜中皮細胞培養上清に比しNIH3T3細胞の増殖能は低値であった。PCNA; proliferating cell nuclear antigen, CTGF; connective tissue growth factor.

の増殖能に与える影響を検討した。まず、LPA-LPA₁シグナルによりCTGFが腹膜中皮細胞培養上清中に存在することを確認した(図5d)。またLPA刺激後CTGFを含有した腹膜中皮細胞培養上清は、NIH3T3細胞の増殖能を亢進させた。一方、CTGF siRNA前処置によりCTGF発現を抑制させた腹膜中皮細胞培養上清は、CTGF含有腹膜中皮細胞培養上清に比しNIH3T3細胞の増殖能は低値であった(図5e)。以上より、LPA-LPA₁シグナルは腹膜中皮細胞におけるCTGF発現を介してコラーゲン産生細胞増殖を増強することが示唆された。

最後に、LPA-LPA₁シグナルが腹膜中皮細胞においてCTGF発現を誘導するシグナル伝達機構を検討した。近年転写因子serum response factor (SRF)がCTGF発現に寄与することが報告されている。SRFは核内転写因子であるが、そのコファクターである転写因子myocardin-related transcription factors (MRTFs; MRTF-A/MRTF-B)は、アクチン細胞骨格再構成依存性に細胞質から核内に移行し

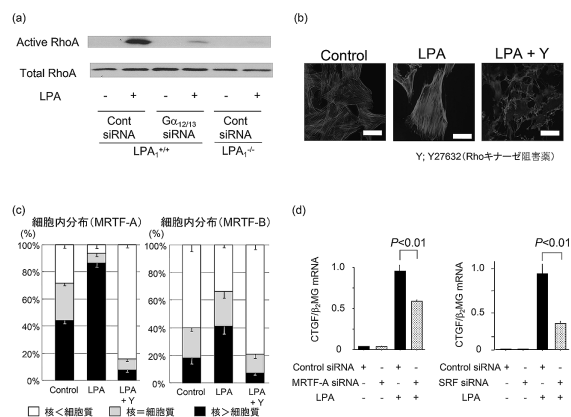


図6. LPA-LPA₁シグナルによる腹膜中皮細胞由来CTGF発現誘導機構(文献9改変)

(a) LPA-LPA₁シグナルはGα_{12/13}依存性に低分子量GタンパクのひとつであるRhoAを活性化した。(b) ファロイディン染色。LPA刺激後の腹膜中皮細胞におけるアクチン重合は、Rhoキナーゼ阻害薬(Y27632)で抑制された。(c) MRTFs染色。LPA刺激によるMRTFsの核移行は、Rhoキナーゼ阻害薬(Y27632)で抑制された。(d) MRTF/SRF遺伝子発現抑制により、LPA刺激後のCTGF発現は抑制されたMRTF; myocardin-related transcription factor, SRF; serum response factor, CTGF; connective tissue growth factor.

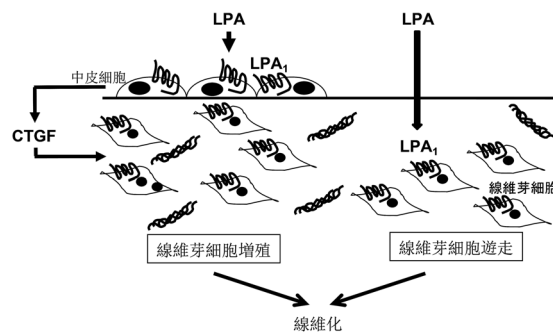


図7. 臓器線維化進展機序におけるLPA-LPA₁の役割
LPA; lysophosphatidic acid, CTGF; connective tissue growth factor.

てSRFと複合体を形成することで活性化される。そのため、LPA-LPA₁シグナルはアクチン再構成を介してMRTFs/SRFを活性化し、最終的に腹膜中皮細胞におけるCTGF発現を誘導するという仮説をたて、検討をすすめた。その結果、LPA-LPA₁シグナルはG $\alpha_{12/13}$ 依存性に低分子量GタンパクのひとつであるRhoAを活性化し、RhoA-Rhoキナーゼ依存性に腹膜中皮細胞のアクチン再構成を制御することを確認した(図6a-b)。さらに免疫蛍光染色によりMRTFsの細胞内局在を検討したところ、LPAはRhoA-Rhoキナーゼ依存性にMRTFsの核移行を誘導した(図6c)。くわえてMRTFs/SRF遺伝子発現抑制により、LPA刺激後のCTGF発現は抑制された(図6d)。以上の結果より、LPA-LPA₁シグナルがCTGFを誘導する機構として、G $\alpha_{12/13}$ -RhoA-Rhoキナーゼ-アクチン再構成-MRTFs-SRFカスケードが関与することが推測された。このCTGF産生を誘導するLPA-LPA₁シグナルが、腹膜線維化の新しい治療標的となりうることが示唆された。

2-3. 各種臓器線維進展機序におけるLPA-LPA₁シグナル

我々は、腎線維化進展機序にも着目し、LPA-LPA₁シグナルの意義を検討している。UUO誘発腎線維化モデルにて検討したところ、LPA₁^{+/+}Col-GFP群ではUUOにより、腎線維化の進展に一致してGFP陽性細胞数および尿細管上皮細胞におけるCTGF発現は増加した。一方LPA₁^{-/-}Col-GFP群において腎線維化は改善し、GFP陽性細胞数ならびにCTGF発現は減少した。この結果より、LPA-LPA₁シグナルは尿細管上皮細胞由来CTGF発現を介して腎線維化に関与することが示唆された(論文投稿準備中)。さらに、皮膚や肺など各種臓器線維化機序における線維芽細胞の遊走や分化調節を介したLPA-LPA₁シグナルの重要性も明らかになってきている⁽¹¹⁾⁻⁽¹²⁾。腹膜線維化モデルの結果も含め、LPA-LPA₁シグナルは線維芽細胞の遊走や増殖などを制御することで、各種臓器線維化機序の共通分子として、重要な役割を担っていることが示唆される(図7)。

おわりに

臓器線維化は、臓器固有細胞、浸潤細胞、液性因子が複雑なネットワークを形成しながら成立しており、臨床的にまだ有効な治療法は確立していない。また近年、多臓器をつなぐ臓器間ネットワークによる臓器障害進展も注目されている。今回述べたBMDFPやLPAは、この複雑なネットワークを制御する細胞・液性因子として機能し、治療標的細胞・因子となることが示唆される。臓器線維化進展機序についてはいまだ不明な点が多く課題は山積しているが、機序の解明から治療法開発へとつなげていきたい。

謝 辞

平成26年度(第11回)金沢大学十全医学賞受賞に当たり、本賞の運営に携わっておられます関係者の皆様方に厚く御礼申し上げます。本研究遂行に当たりまして、研究開始当初より失敗続きの私を、懇切丁寧に辛抱強く御指導を賜りました恩師である金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 和田隆志教授、さらに入局以来現在に至るまで御指導を賜りました同恒常性制御学 金子周一教授、金沢医科大学医学部腎臓内科 横山仁教授、研究生活で多くの御助言と御助力を賜った東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 松島綱治教授、同上羽悟史講師、Yale大学医学部 Richard Bucala教授、愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物薬理学 堀内正嗣教授、金沢大学附属病院血液浄化療法部古市賢吾准教授、金沢大学での研究を支えていただきました金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学と血液情報統御学の諸先生、ラボランチンの皆様方、米国留学生生活を研究と日常生活の両面からサポート賜り、非常に有意義なものとしていただきましたHarvard大学医学部Andrew D. Luster教授、同 Andrew M. Tager准教授、またこれまでに多大な御協力をいただきました諸先生に深く感謝いたします。最後に、日頃から私のすべてを支えてくれている家族に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Bucala, R, Spiegel, LA, Chesney, J, Hogan, M & Cerami, A: Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*, 1: 71-81, 1994
- 2) Grieb, G, Steffens, G, Pallua, N, Bernhagen, J & Bucala, R: Circulating fibrocytes--biology and mechanisms in wound healing and scar formation. *Int Rev Cell Mol Biol*, 291: 1-19, 2011
- 3) Sakai, N, Wada, T, Yokoyama, H, Lipp, M, Ueha, S, Matsushima, K & Kaneko, S: Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 14098-103, 2006
- 4) Segawa, C, Wada, T, Takaeda, M, Furuichi, K, Matsuda, I, Hisada, Y, Ohta, S, Takasawa, K, Takeda, S, Kobayashi, K & Yokoyama, H: In situ expression and soluble form of P-selectin in human glomerulonephritis. *Kidney Int*, 52: 1054-63, 1997
- 5) Sakai, N, Wada, T, Matsushima, K, Bucala, R, Iwai, M, Horiuchi, M & Kaneko, S: The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J Hypertens*, 26: 780-90, 2008
- 6) Sakai, N, Furuichi, K, Shinozaki, Y, Yamauchi, H, Toyama, T, Kitajima, S, Okumura, T, Kokubo, S, Kobayashi, M, Takasawa, K, Takeda, S, Yoshimura, M, Kaneko, S & Wada, T: Fibrocytes are involved in the pathogenesis of human chronic kidney disease. *Hum Pathol*, 41: 672-8, 2010
- 7) Kokubo, S, Sakai, N, Furuichi, K, Toyama, T, Kitajima, S, Okumura, T, Matsushima, K, Kaneko, S & Wada, T: Activation of p38 mitogen-activated protein kinase promotes peritoneal fibrosis by regulating fibrocytes. *Perit Dial Int*, 32: 10-9, 2012
- 8) Tager, AM, LaCamera, P, Shea, BS, Campanella, GS, Selman, M, Zhao, Z, Polosukhin, V, Wain, J, Karimi-Shah, BA, Kim, ND, Hart, WK, Pardo, A, Blackwell, TS, Xu, Y, Chun, J & Luster, AD: The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*, 14: 45-54, 2008
- 9) Sakai, N, Chun, J, Duffield, JS, Wada, T, Luster, AD & Tager, AM: LPA1-induced cytoskeleton reorganization drives fibrosis through CTGF-dependent fibroblast proliferation. *FASEB J*, 27: 1830-46, 2013
- 10) Grotendorst, GR & Duncan, MR: Individual domains of connective tissue growth factor regulate fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. *FASEB J*, 19: 729-38, 2005
- 11) Sakai, N & Tager, AM: Fibrosis of two: Epithelial cell-fibroblast interactions in pulmonary fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, 1832: 911-21, 2013
- 12) Sakai, N & Tager, AM: Lysophosphatidic acid (LPA) signaling through LPA1 in organ fibrosis: A pathway with pleiotropic pro-fibrotic effects. *Inflammation and Regeneration*, 33: 78-89, 2013

Profile

略歴:

- 平成 元年 3月 愛知県立旭丘高校卒業
- 平成 8年 3月 大阪市立大学医学部卒業
- 平成13年 3月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
- 平成19年11月 金沢大学附属病院血液浄化療法部特任助教
- 平成20年 4月 ~現在
金沢大学附属病院血液浄化療法部助教
- 平成22年 4月 ~平成25年3月
米国ハーバード大学マサチューセッツ総合病院博士研究員

