

【研究紹介】

臓器線維症の病態と治療戦略

Pathogenesis and Treatment Strategy of Organ Fibrosis

東海大学医学部再生医療科学・同 総合医学研究所

稲垣 豊

はじめに

コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスの発現は、臓器形態の保持や組織の修復過程において重要な役割を演じている。しかしながら、その調節機構が破壊をきたすと組織に過剰のコラーゲンが沈着し、臓器の線維化を引き起こす。全身諸臓器にみられる線維症のうち、特発性肺線維症や強皮症はその原因も未だに不明で、確立された治療法もない難治疾患である。また、わが国ではC型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎から肝硬変・肝癌への進展が極めて高率にみられ、大きな社会問題ともなっている。その他、糖尿病性腎症(腎硬化症)により透析導入を余儀なくされる症例や、心筋梗塞後の線維症による心不全に悩む患者は数多い。したがって、これらコラーゲンの過剰沈着を特徴とする難治性の慢性炎症性疾患を系統的に研究し、その効果的な治療法を確立することは、基礎的・臨床的に重要な研究課題であるのみならず、社会的にも急務と言える。

本稿では、臓器線維症の病態解明と新規治療法の開発に取り組んでいる筆者らの研究内容を紹介して、読者諸氏からのご批判を仰ぎたい。

1. TGF- β /Smadによるコラーゲン遺伝子の転写制御

Transforming growth factor- β (TGF- β)は、コラーゲンの産生を促進するとともに、これを分解するコラーゲナーゼ (Matrix metalloproteinase, MMP) の発現に対しては抑制的にはたらくことで、臓器線維化の進展過程において中心的な役割を担っている¹⁾。肝臓におけるコラーゲンの主要産生細胞である肝星細胞は、生理的条件下ではビタミンAの貯蔵細胞であるとともに、その長い突起と収縮機能を介して類洞内微小循環の調節に寄与している。しかしながら、肝細胞壊死や炎症に伴って放出されたPlatelet-derived growth factor (PDGF)をはじめとする増殖因子やサイトカインの刺激を受けると筋線維芽細胞へと形質転換し、活発にコラーゲン産生を行うようになる。TGF- β は、PDGFの産生促進を介して星細胞の活性化を促すとともに、活性化星細胞(筋線維芽細胞)によるコラーゲン産生を増強させて、オートクリンおよびパラクリンの系で肝線維化を促進させる。

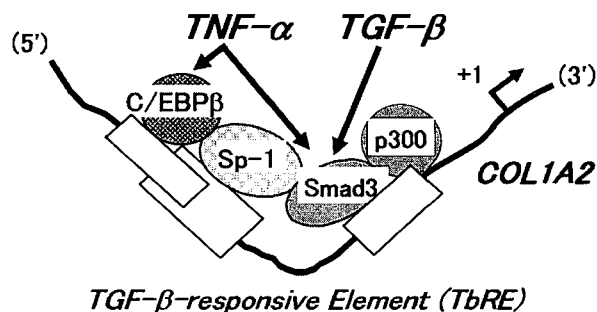
ニューヨーク・マウントサイナイ医科大学への留学を契機として、TGF- β によるI型コラーゲン遺伝子の転写制御の研究に着手した。線維化組織における主要なマ

トリックス成分であるI型コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖をコードするPro $\alpha 2(I)$ コラーゲン遺伝子(COL1A2)のプロモーター上に、TGF- β による転写促進を伝達する領域を世界で初めて同定し、これをTGF- β -responsive element (TbRE)と命名した²⁾。また、TGF- β によるCOL1A2の転写促進に拮抗するTumor necrosis factor- α (TNF- α)が、TbREとそのすぐ上流に近接する領域を介して転写を抑制することを明らかにし、2つの拮抗する液性因子がどのように遺伝子発現を制御するかに関してひとつのモデルを提唱した³⁾。後年、TGF- β の細胞内伝達物質としてSmadタンパクが同定され、TbREにはSmad3と転写活性化因子Sp1が結合すること、また両タンパク間の相互作用がTGF- β によるCOL1A2転写の促進を伝達する上で重要であることを明らかにした⁴⁾⁵⁾(図1)。

2. TGF- β /Smadシグナルを標的とした肝線維化治療

それでは、臓器線維症の進展に伴って、このTGF- β /Smadシグナルにはどのような異常が見られるのであろうか。ラットの実験的硬変肝から樹立した活性化星細胞株は活発にI型コラーゲンを産生し、外来的に投与されたTGF- β に対する反応性はむしろ低下していた⁶⁾。このコラーゲン産生の促進機序として、活性化星細胞ではTGF- β を添加しない非刺激状態においてもSmad3が常時リン酸化され、核内に集簇していた⁷⁾。

これまで実験的肝線維症に対する抑制効果が報告されてきた代表的な液性因子として、Interferon γ (IFN γ)やHepatocyte growth factor (HGF)がある。筆者らは、IFN γ によるCOL1A2の転写抑制を伝達する細胞内シグナル伝達物質としてYB-1を同定し⁸⁾、YB-1がTbREに結合するSmad3とp300の相互作用を阻害することで、

図1 TGF- β およびTNF- α によるCOL1A2転写の制御機構

TGF- β による転写促進に対して拮抗的にはたらくことを明らかにした⁹⁾。また最近では、HGF刺激に伴ってリン酸化Smad3の核外移行を促進する物質として、Galectin-7を新たに同定した。HGFは活性化星細胞の核内に異常集積したSmad3とGalectin-7との相互作用を増強し、両者の核外移行を促進することでCOL1A2転写を抑制して、肝線維化の進展を抑制した¹⁰⁾。

一方、TGF- β /Smadシグナルは細胞増殖や免疫系の調節においても重要な働きを担っており、同シグナルの遮断は発癌や過剰な免疫反応を引き起こすなど、実際の臨床応用に際しては種々の副作用が懸念される。線維化組織特異的に、あるいはコラーゲン産生細胞選択的にシグナル抑制因子を発現させる工夫が期待される所以である。COL1A2上流の組織特異的エンハンサーを用いて上記のYB-1を過剰発現させたところ、COL1A2転写の阻害を介して肝線維化の進展が抑制され、臓器線維症に対する分子制御の可能性が示された¹¹⁾。

3. 肝線維化の病態形成における骨髄と末梢の臓器相関

肝硬変症は肝線維化の終末像として、かつては進行性かつ不可逆的な病態と考えられてきたが、最近ではその原因を除去することでほとんど正常肝に近い状態にまで戻ることが、実験的にまた臨床的にも証明された。筆者らは、四塩化炭素の反復投与によるマウスの実験的肝線維症の回復過程において、線維肝組織内に生着した骨髄由来細胞がMMP-13とMMP-9を順次産生することで、線維化の改善に寄与していることを明らかにした¹²⁾。さらに、Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)とHGFを併用投与することにより、骨髄細胞の生着増強とMMP産生細胞への分化促進が認められたことから、再生医学との接点に立脚した新たな線維症治療への展望が開かれた¹³⁾。

一方で近年、肝線維化過程において骨髄由来細胞がコラーゲンを産生してその進展に関わるという報告が相次いでいる。しかしながら、筆者らがCOL1A2の組織特異的エンハンサー・プロモーターでEGFPを発現させるトランスジェニックマウスとその骨髄細胞を移植したレシピエントマウスを用いて検討を行ったところ、線維肝組織内に浸潤した骨髄由来細胞にEGFP発現は認められず、これらの細胞によるI型コラーゲンの産生は否定的であった¹³⁾。

4. 骨髄細胞の動員と分化誘導に基づく肝線維症に対する再生促進治療

ヒトiPS細胞株の樹立により、幹細胞を各臓器の特異的細胞へ機能分化させる再生医療が現実味を帯びてきたが、幹細胞が移植臓器において分化形質を維持する上での微小環境ニッチの解明は大きく立ち遅れている。加えて、線維肝の再生を考えるにあたっては、肝線維化と再

生の病態連繋の解明のもとに線維の過剰沈着を抑制しながら肝細胞の再生を促すという、他臓器の再生とは異なる視点に立脚した新たな再生治療の戦略が必要である。

MMP-13発現アデノウイルスを肝硬変マウスに投与すると、線維化の改善とともに骨髄細胞の肝類洞への生着が増強し、その一部が類洞内皮細胞マーカーを発現していたことから、骨髄由来細胞の分化に基づく類洞構造の修復を介した肝再生機構の存在が示唆された。現在、骨髄細胞の肝類洞内皮細胞への分化を促進させる液性因子ならびに低分子化合物の探索を行っている。

おわりに

今日の高齢化社会にあって、また急性期疾患の治療法の進歩に伴い重症患者が延命されるにしたがって、慢性疾患の終末像である臓器線維症の患者数は急増している。しかしながら、わが国ではその認識が甚だ乏しく、それ故に幅広い見地から臓器線維症の病態解明と治療法開発に取り組む研究者・研究施設もごく限られているのが現状である。とりわけ肝臓病学の領域では、肝線維化の抑制は肝発癌の抑止に直結する重要な問題を孕んでいる。欧米に比べて未だ研究者人口が少ないこの分野に、数多くの若い力が参入することを期待したい。

文 献

- 1) Inagaki Y, Okazaki I. *Gut* 56: 284-292, 2007
- 2) Inagaki Y, Truter S, Ramirez F. *J Biol Chem* 269: 14828-14834, 1994
- 3) Inagaki Y, Truter S, DiLiberto M, et al. *J Biol Chem* 270: 3353-3358, 1995
- 4) Zhang W, Ou J, Inagaki Y, et al. *J Biol Chem* 275: 39237-39245, 2000
- 5) Inagaki Y, Nemoto T, Nakao A, et al. *J Biol Chem* 276: 16573-16579, 2001
- 6) Inagaki Y, Truter S, Greenwel P, et al. *Hepatology* 22: 573-579, 1995
- 7) Inagaki Y, Mamura M, Kanamaru Y, et al. *J Cell Physiol* 187: 117-123, 2001
- 8) Higashi K, Inagaki Y, Suzuki N, et al. *J Biol Chem* 278: 5156-5162, 2003
- 9) Higashi K, Inagaki Y, Fujimori K, et al. *J Biol Chem* 278: 43470-43479, 2003
- 10) Inagaki Y, Higashi K, Kushida M, et al. *Gastroenterology* 134: 1180-1190, 2008
- 11) Inagaki Y, Kushida M, Higashi K, et al. *Gastroenterology* 129: 259-268, 2005
- 12) Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, et al. *Hepatology* 45: 213-222, 2007
- 13) Higashiyama R, Moro T, Inagaki Y. *Gastroenterology* 137: 1459-1466, 2009