

【基盤研究 (S)】
生物系 (農学)



研究課題名 組織修復・再生における間葉系細胞のダイナミズム：統合型研究

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

おざき ひろし
尾崎 博

研究分野： 農学

キーワード： 組織修復・再生、筋線維芽細胞、間葉系細胞、運動機能

【研究の背景・目的】

上皮系細胞は臓器の内面や外面の表層に二次元に整然と並び、秩序正しい動きをするので注目されやすいが、線維芽細胞などの間葉系細胞は、単に間質をうめる要素と考えられ（間充織）、あまり表舞台にでることはなかった。しかし最近の研究で、これらの間葉系細胞は置かれた状況によってダイナミックに機能分化して特異的な臓器機能調節機能を示すこと、さらに病態時には、炎症や免疫機能を発揮して生体防御の中心的な機能を示すことが次第に明らかになりつつある。

一方、実質臓器（肝、心、肺、腎、消化管など）にみられる線維症は、放置すればいずれも死の機転をとる重篤な慢性疾患である。しかし、研究は著しく立ち遅れ、有効な医薬品は皆無である。これまでの臓器線維化に関する研究は、組織増殖因子 TGFβ の作用を中心に、間質細胞の免疫機能とコラーゲン産生能の獲得という点に注がれてきた。

本研究の目的は、臓器線維化のキープレイヤーである筋線維芽細胞の運動機能に着目し、筋線維芽細胞への分化機構と収縮制御の細胞内情報伝達系を明らかにすることによって、収縮系の人為的制御で臓器線維症が治療できるかどうかの可能性を探ることにある。

【研究の方法】

本研究は、腸、腎および肝臓に分布する筋線維芽細胞へと分化する細胞群を対象として、運動機能（収縮機能ならびに遊走活性）亢進の分子機構の解明に取り組む。これら臓器に分布する様々な細胞を対象とするが、具体的には以下の 7 つの研究項目を設定して研究を進める。（括弧内は特に注目する分子）

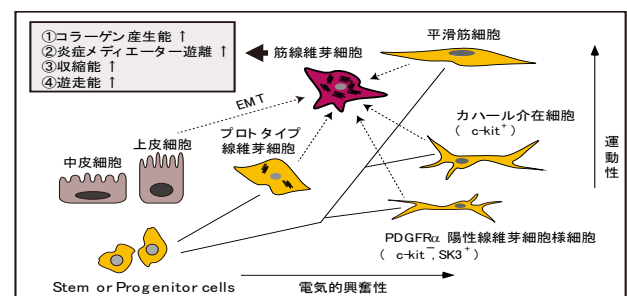
- (1) 筋線維芽細胞の筋分化機構（転写制御系の解明）
（SRF/Myocardin, CPI-17, MYPT-1, RhoA, MLCK, SM22 など）
- (2) 筋線維芽細胞の収縮機能情報伝達系（CPI-17, MYPT-1, RhoA, MLCK など）
- (3) 筋線維芽細胞のソースとしての上皮・間葉転換、内皮・間葉転換（cadherin, cytokeratin など）
- (4) 筋線維芽細胞が産生する細胞外マトリックスの役割（tenascin-C, collagens など）
- (5) 細胞遊走時の細胞変形の分子機構（特に水チャネルの関与）（aquaporins, CPI-17, MYPT-1）
- (6) カハール介在細胞の病態変化（c-kit, contractile proteins など）
- (7) PDGFRα 陽性線維芽細胞様細胞の病態変化

（PDGFRα、SK3 など）

- (8) ヒト臨床からのアプローチ（小腸移植後の腸線維化、カハール介在細胞不全に着目した運動機能障害など）（上記の分子群のすべて）

【期待される成果と意義】

「動き」を制御することにより筋線維芽細胞の線維素産生という本来の機能を発揮できなくするという発想が証明されれば、臓器線維症さらには癌研究分野においても新しい創薬ターゲットが生まれる。病態時に三次元に躍動する間葉系細胞の姿が再認識され、収縮機能という別次元からの臓器線維症治療戦略を提示できる。



【図：間葉系細胞の分化系統樹と収斂ポケット】

組織障害時には、間質細胞のみならず上皮系細胞も間葉系の筋線維芽細胞へと脱分化（収斂）し、コラーゲン産生を高めるとともに収縮能や遊走能を変化させる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Iwanaga K, Okada M, Murata T, Hori M, Ozaki H (2012) Prostaglandin E2 promotes wound-induced migration of intestinal subepithelial myofibroblasts via EP2, EP3, and EP4 prostanoid receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 340(3):604-611.
- ・ Iizuka M, Murata M, Hori M, Ozaki H (2011) Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-sensitization pathways. *Am J Physiol* 300, G1010-G1021.

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－28 年度
151,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>
(aozaki@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp)