



筋線維芽細胞に特異的に発現する線維化促進分子の機能解析とその創薬応用への基盤構築

研究者所属・職名 : 薬学研究院・准教授

ふりがな なかや みちお
氏名 : 仲矢 道雄

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\) 「筋線維芽細胞に特異的に発現する線維化促進分子の機能解析とその創薬応用への基盤構築」 \(2020-2022\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「筋線維芽細胞に特異的に発現する受容体をターゲットにした、革新的線維化治療法の開発」 \(2017-2019\)](#)
- [新学術領域研究\(公募研究\) 「筋線維芽細胞による死細胞の貪食が組織の線維化に及ぼす影響の解析」 \(2015-2017\)](#)

分野 : 薬系衛生および生物化学関連、薬理系薬学

キーワード : 線維化、筋線維芽細胞、心肥大、非アルコール性脂肪肝炎、肺線維症

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

線維化とは、コラーゲン等の細胞外マトリックスタンパク質が過剰に産生された状態である (図1)。組織における過剰な線維化は、組織を硬くすること等により、各種臓器の機能を大きく低下させる。従って、線維化の制御は、心筋梗塞後の心臓や、慢性腎不全、さらには脂肪肝等、実に様々な臓器の病気において重要な課題となっている。最近では、新型コロナウイルス感染後の肺における線維化が、感染後の後遺症としてクローズアップされている。肺の線維化が起こると、肺が硬くなり、呼吸がしづらくなる。しかしながら、未だ決定的な線維化制御法は無く、線維化に対する画期的な治療法、治療薬の確立が望まれている。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

組織の線維化は、コラーゲン等を産生する筋線維芽細胞という細胞群によって実行される (図1)。筋線維芽細胞は、組織が正常な時には存在せず、炎症を契機にして、主として常在性の線維芽細胞が分化する事により生じる。しかしながら、筋線維芽細胞による線維化因子の過剰産生の分子メカニズムは未だ多くの点が謎に包まれている。私は、偶然にもこの筋線維芽細胞の分化、脱分化を自在に制御する手法を見出した。

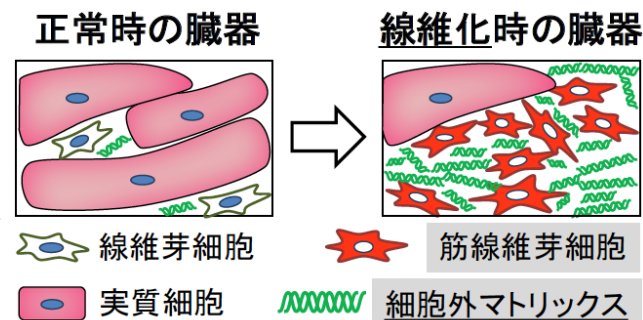


図1 筋線維芽細胞による組織の線維化

筋線維芽細胞に特異的に発現する線維化促進分子の機能解析とその創薬応用への基盤構築

研究成果

● どんな成果がでたか？ どんな発見があったか？

独自に見出した分化、脱分化制御系を用いれば、筋線維芽細胞が分化に伴って獲得する線維化実行能に参与する新たな分子を同定することができるのではないかと考えた。そこでまず、筋線維芽細胞には多く発現し、脱分化した細胞にはほぼ発現しない分子群を選別した。

その後、それら分子を筋線維芽細胞においてそれぞれ減少させた際に、コラーゲンなどの線維化関連因子の発現を減少させる分子を探索した。

その結果、**Fibrosis-promoting protein (FPP)** が、筋線維芽細胞にのみ多く発現し、かつ、その発現量を減らすと、種々のコラーゲンの mRNA 量が顕著に減少することを見出した (図2)。すなわち、FPP が筋線維芽細胞による線維化因子の産生を促進する重要な分子であることが明らかとなった。

FPP の生体内における発現を調べた所、興味深いことに正常なマウス臓器 (心臓、肝臓、肺) には全く発現せず、線維化したそれら臓器の筋線維芽細胞に特異的に発現していることが明らかとなった。

以上の結果から、FPP は、心臓、肝臓、肺の線維化が関連する疾患に密接に関与すると考えられた。現在、FPP を欠損したマウスを作製し、このマウスでは心臓、肝臓、肺の線維化が軽減するかを検討している。肝臓においては、この欠損マウスにおいて線維化が軽減する結果を得つつある。

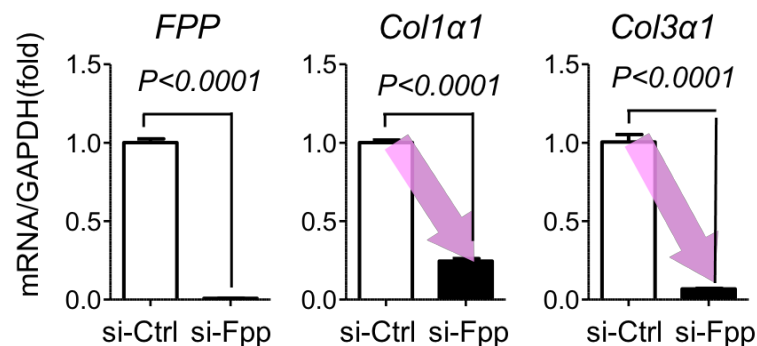


図2 筋線維芽細胞においてFppを減少させると、コラーゲン等の線維化関連因子の発現量が減少する

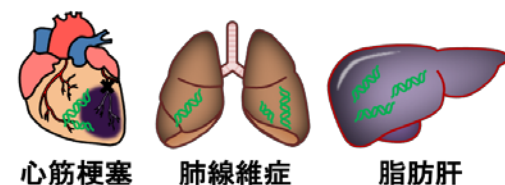


図3 本研究の概要

今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

線維化の治療薬は極めて少なく、国内外において線維化治療の標的分子が活発に探索されている。FPP は、正常な心臓、肝臓、肺において発現せず、線維化した心臓、肝臓、肺の筋線維芽細胞に特異的に発現し、かつ、線維化を促進する。すなわち、FPP の欠損マウスにおいて様々な臓器の線維化の軽減が認められれば、FPP は革新的な線維化治療の開発に繋がる格好の標的分子になる。従って、FPP の機能を抑制する薬を創生すれば、新型コロナウイルス罹患後の後遺症である、肺線維化を含め、様々な臓器の線維化関連疾患の治療薬になると期待される。