

## 肺線維化をもたらす細胞の起源を新規実験法で解明

### 1. 発表者：

津久井 達哉（東京大学大学院医学系研究科 博士課程4年生／日本学術振興会特別研究員）  
上羽 悟史（東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学分野 講師）  
松島 綱治（東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学分野 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆致死性疾患である肺線維症において、過剰な膠原線維（注1）沈着をもたらす活性化線維芽細胞が、組織常在性線維芽細胞に由来することを新規実験法で証明した。
- ◆活性化線維芽細胞の起源として、組織常在性線維芽細胞の寄与が最も高い事を証明した。
- ◆今後、より詳しい活性化機構の解析により、根本的な治療法がない特発性肺線維症の進行を抑制する新規治療標的分子の発見が期待される。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科の津久井達哉 日本学術振興会特別研究員、上羽悟史 講師、松島綱治 教授らの研究グループは、肺線維化をもたらす細胞の起源を、新規実験法を用いて解明しました。

肺線維症は、慢性的な上皮障害により呼吸機能を担う肺胞の構造が崩れ、I型コラーゲンなどの膠原線維に置き換わり修復不可能になることで呼吸機能が損なわれる致死性疾患です。肺移植を除いて根本的な治療法はなく、発症機序を解明することで新規治療法の発見が望まれています。これまでの研究で病巣部位に集積する活性化線維芽細胞が過剰な膠原線維の沈着をもたらすことが分かっていたのですが、活性化線維芽細胞がどの細胞を起源としているかは諸説あり、近年活発な議論の的となっていました。

本研究グループはまず、肺線維症を誘導したマウスに口腔から気道を通じて肺まで細胞を送り込む（経気道的養子移入）ことで、移入した細胞が病巣部位に生着することを見出しました。この新規実験法を用いて純化した各種細胞を移植したところ、組織常在性線維芽細胞が最も活性化線維芽細胞に分化することができ、膠原線維の沈着をもたらしていることが分かりました。組織常在性線維芽細胞が活性化線維芽細胞に分化する分子機構を今後明らかにすることで、膠原線維の過剰な沈着を特異的に抑制する新規治療標的の発見につながることを期待されます。

本研究は、東海大学の稲垣豊 教授の協力を得て行いました。

本報告は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）研究領域「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」（研究総括：宮坂昌之）における研究課題「慢性炎症に伴う臓器線維化の分子・細胞基盤（平成27年4月1日に日本医療研究開発機構（AMED）が設立されたことに伴い、本研究課題はAMEDに承継され、引き続き研究開発の支援が実施されています）」（研究代表者：松島綱治）の研究成果です。

本研究成果は、2015年10月8日（米国東部時間）に米国科学誌「The American Journal of Pathology」のオンライン速報版で公開されます。

#### 4. 発表内容：

##### 1. 研究の背景

臓器線維化は慢性的な炎症・組織傷害に伴い、正常な組織がI型コラーゲン等の膠原線維に置き換わって修復不可能になる疾患であり、先進国における死因の約40%と関連があるとも言われています。肺が線維化する病気としては国内に1万人以上の患者を有する特発性肺線維症があり、肺移植を除いて根本的な治療法が存在せず、発症機序の解明と効果的な治療薬の開発が望まれています。

臓器線維化において、組織に過剰な膠原線維沈着をもたらす細胞として活性化線維芽細胞が知られています。特発性肺線維症においては、線維芽細胞巣と呼ばれる活性化線維芽細胞の集積部位が特徴的な病理所見として見られることが知られています。しかしながら、この活性化線維芽細胞がどの細胞から分化して生じるか、その発生起源は不明でした。特に近年では、血管周囲細胞（注2）が活性化線維芽細胞の主要な起源であるとの報告がなされていますが、古くから活性化線維芽細胞の起源であるとされてきた組織常在性線維芽細胞の系譜追跡（注3）が行われていないことが問題でした。

##### 2. 研究内容

本研究グループはまず、マウスにブレオマイシン（注4）を投与することで肺線維症を引き起こし、I型コラーゲンを産出する活性化線維芽細胞を観察しました。普段は上皮細胞に囲まれた間質の領域に位置しているそれらの細胞の一部が、発症初期において上皮細胞の外側である肺胞の空間に移動していることを見出しました。活性化線維芽細胞は症状が進行するにつれ線維芽細胞巣に集積することから、本研究グループは一度肺胞空間に移動した細胞が線維芽細胞巣を形成していると仮説を立てました。その仮説を検証するため、ブレオマイシンを投与し肺線維症を誘導した野生型のマウスに、蛍光レポーターマウスから単離した細胞を経気道的に移入する新規実験系を確立しました。常在性線維芽細胞を単離し、肺線維症発症初期の症状を示すマウスに経気道移入したところ、移入した細胞が後に活性化線維芽細胞として線維芽細胞巣を形成していることを発見しました（図1）。これは移入して肺胞空間に届けられた常在性線維芽細胞が、症状が進むにつれて活性化し、やがて上皮の内側の線維芽細胞巣を形成した事を意味します。この線維芽細胞巣形成の機序は、かつてから提唱されていた仮説の一つでしたが、それを実験的に証明したのは本研究が初めてです。

この経気道移入法を用い、活性化線維芽細胞の前駆細胞として候補に上がっている常在性線維芽細胞、血管周囲細胞、平滑筋細胞、そして上皮細胞のそれぞれを純化し、活性化線維芽細胞への分化能を調べたところ、常在性線維芽細胞の分化能が最も高く、血管周囲細胞や上皮細胞はほとんど分化能が無いことが分かりました（図2）。経気道移入法によって移入された常在性線維芽細胞は、人の肺線維症で見られるものとよく似た線維芽細胞巣を形成し、各種の活性化マーカーを高発現して膠原線維を産出していました。これらの結果から、常在性線維芽細胞が活性化線維芽細胞の主要な起源であることが強く示唆されました。

##### 3. 社会的意義・今後の予定

特発性線維症は現在臨床治験中の薬もあり、積極的に薬剤開発がされてきましたが、病気の進行を根本的に治療する薬は未だありません。本研究は膠原線維の沈着をもたらす活性化線維芽細胞の起源について、経気道細胞移入という新たな方法で答えを出し、更に線維芽細胞巣形成機構について長年の仮説を証明しました。本研究で明らかになった活性化線維芽細胞の起源や局在を基に、新たな治療標的の発見が今後期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「The American Journal of Pathology」（10月8日オンライン版）

論文タイトル：Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis

著者：Tatsuya Tsukui, Satoshi Ueha, Shigeyuki Shichino, Yutaka Inagaki, and Kouji Matsushima\*

DOI 番号：10.1016/j.ajpath.2015.07.022

アブストラクト URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.07.022

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学分野

教授 松島 綱治（マツシマ コウジ）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel：03-5841-3431 Fax：03-5684-2297

E-mail：[koujim@m.u-tokyo.ac.jp](mailto:koujim@m.u-tokyo.ac.jp)

## 7. 用語解説：

### 注1) 膠原線維

結合組織において主に見られる基質であり、コラーゲン等のタンパク質によって構成されている。通常は細胞の足場となったり、組織の構造を保つ働きをしたりしている。慢性的な炎症が生じている臓器で過剰に膠原線維が蓄積し、元に戻らなくなることを臓器線維化と呼ぶ。

### 注2) 血管周囲細胞

血管を取り囲むように存在している細胞の一種。各臓器の血管で見られ、血管の維持や修復に関わるとされている。近年この血管周囲細胞が臓器線維化において活性化線維芽細胞に分化するという報告が、特に腎臓の線維化等で相次いでいる。

### 注3) 系譜追跡

細胞が辿る運命経路を遺伝学的手法や細胞移入によって解析する方法。肺線維症の分野においては、上皮細胞や血管周囲細胞の系譜追跡がこれまで行われてきたが、常在性線維芽細胞は適当なツールが存在せず、行われていなかった。

### 注4) ブレオマイシン

抗がん剤として実際に臨床でも用いられている薬であり、臨床でも肺線維症の副作用が生じることが知られている。ブレオマイシンをマウスの気道内に投与すると、上皮細胞の細胞死を誘導して肺線維症が引き起こされる。この実験系は特発性肺線維症のモデルとしてよく用いられている。

8. 添付資料：

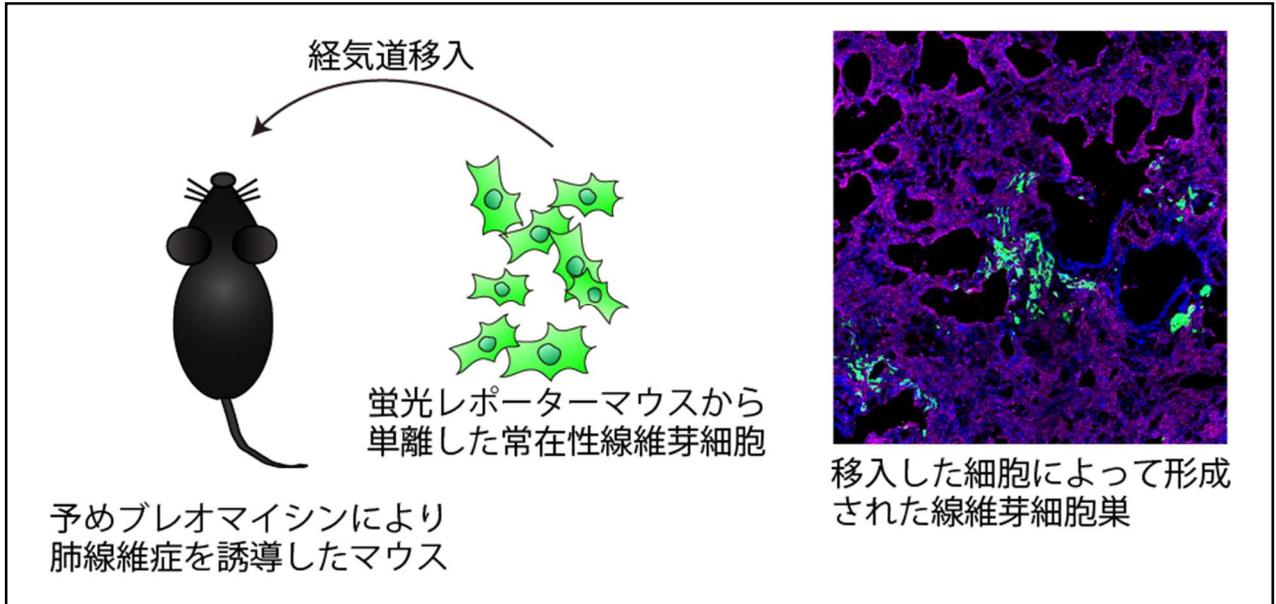


図1. 経気道移入法による細胞の系譜追跡

野生型のマウスにブレオマイシンを投与し肺線維症を誘導し、発症初期に蛍光レポーターマウスから単離した常在性線維芽細胞を経気道移入する。数日から1週間後には移入した細胞は活性化線維芽細胞として病巣部位に取り込まれ、一部は線維芽細胞巣を形成する。

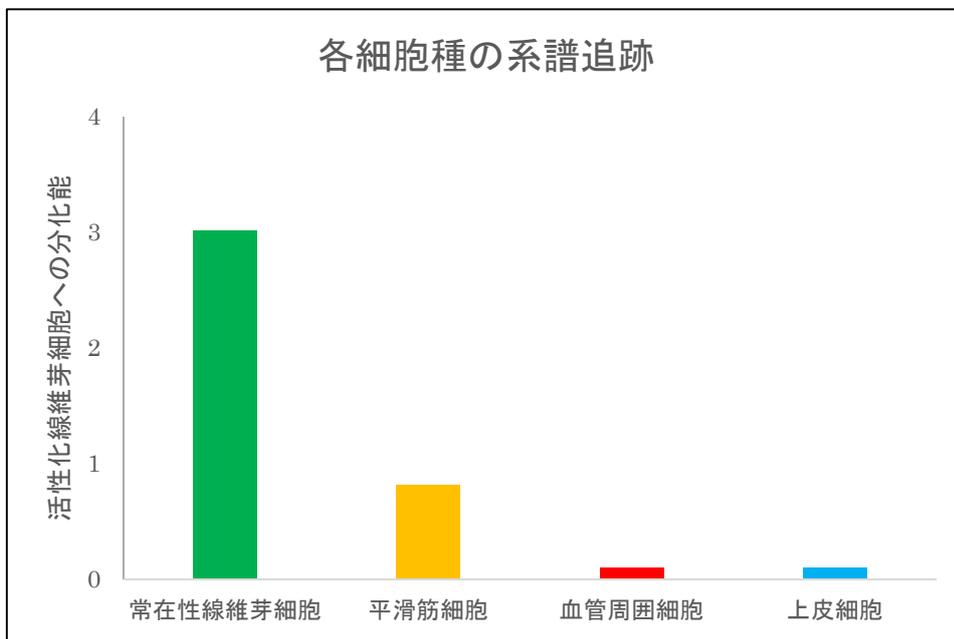


図2. 経気道移入法による各細胞種の系譜追跡

常在性線維芽細胞、平滑筋細胞、血管周囲細胞、上皮細胞のそれぞれを高度に純化し、経気道移入してI型コラーゲンを産生する活性化線維芽細胞に分化するかどうか調べた。常在性線維芽細胞の分化能が最も高く、血管周囲細胞や上皮細胞はほとんど活性化線維芽細胞に分化しなかった。