

研究テーマ

動物モデルと臨床検体を用いた肺線維症病態メカニズムの解析

1. はじめに

本研究では先行研究(文献1)において、肝組織線維化の中心的役割を担う星細胞(HSC; 伊東細胞)にセプチン細胞骨格のサブユニットSept4が特異的に発現することと、*Sept4*欠損マウスでは四塩化炭素や胆汁うっ滞などの肝細胞障害に対する病理反応としての線維化が亢進することを示した。一方、肺線維化の分子機構は優れた動物モデル系やHSC初代培養系のようなインビトロ再構成系がないことが災いしてさらに不明な点が多い。

2. 方法

上記の予想外の現象が肝・肺線維化の未知の分子機構を探る糸口になると考え、野生型および*Sept4*欠損マウスから分取したHSCの遺伝子発現プロファイルをDNAマイクロアレイにより比較検討し、実時間PCR法により検証した。

3. 結果 研究成果

*Sept4*欠損マウス由来のHSCで顕著に発現低下していた上位の遺伝子のうち、本研究ではWntシグナル抑制因子をコードする*Dkk2* (3つの*Dickkopf* homologsの1つ)に着目して解析を進めた。*Dkk2*がHSCの線維化反応を負に制御する可能性を検証するため、培養HSCに組み換え*Dkk2*を添加したところ、平滑筋アクチンやI/III型コラーゲンなど代表的な線維化マーカー遺伝子群の発現は一貫して抑制され、逆に*Dkk2*自身と抗線維化マーカー遺伝子*Smad7*の発現は亢進した。またこの形質転換がWntシグナル系の3つの経路のうちcanonical経路の阻害によることを検証した。さらに、肝硬変・肝癌の検体において、*Dkk2*発現量と線維化レベルが負に相関する可能性を検討している(文献2)。一方、肺線維化の中心的役割を担う肺胞間質細胞でもcanonical Wntシグナルの脱抑制(および上記では触れなかったがストレス応答性転写因子Xの増加)という肝線維化に類似したパターンを示すことから、両者に共通の分子機構の存在が示唆された。現在、肺線維症の臨床検体を用いて医学的意義の検証を進めている。(京都大学肝胆膵移植外科、同呼吸器内科との共同研究)

4. 考察 まとめ

*Sept4*欠損が*Dkk2*のダウンレギュレーションをもたらすメカニズムは今後の課題であるが、他の細胞種のデータから、受容体・輸送体・分泌系など細胞表層の何らかの異常に起因するものと想定される(文献3)。

5. 発表論文、参考文献

1. Iwaisako K, Hatano E, Taura K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Tamaki N, Sato F, Ikai I, Uemoto S, Kinoshita M. Loss of Sept4 exacerbates liver fibrosis through the dysregulation of hepatic stellate cells.

Journal of Hepatology 49, 768–778, 2008.

2. Yanagida A, Iwaisako K, Hatano E, Sato F, Uemoto S, Kinoshita M. Downregulation of Wnt antagonists Dkks links the loss of Sept4 and the myofibroblastic deviation of hepatic stellate cells. (in preparation)

3. Tooley AJ, Gildea J, Jacobelli J, Beemiller P, Trimble WS, Kinoshita M, Krummel MF. Amoeboid T lymphocytes require the septin cytoskeleton for cortical integrity and persistent motility. **Nature Cell Biology** 11, 17–26, 2009.