

慢性呼吸器疾患克服に向けた肺胞上皮細胞ニッチの解明

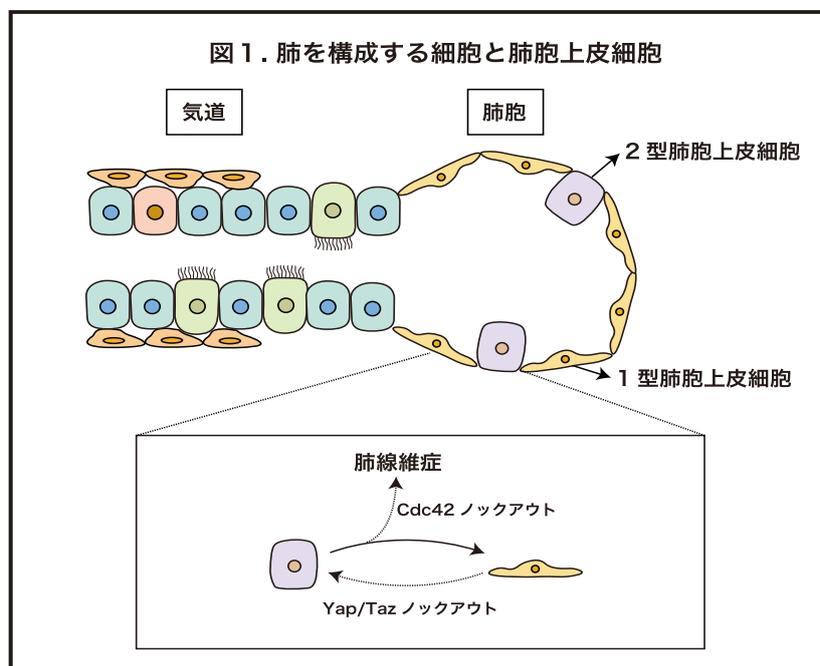
University of Pennsylvania

白石一茂

肺は呼吸運動により常に機械的刺激の影響を受けているものの、機械的刺激がどのように肺胞の恒常性を維持しているのか、もしくは肺胞上皮細胞ニッチを制御しているのか、その分子メカニズムは不明である。

肺胞上皮は2型肺胞上皮細胞と1型肺胞上皮細胞の2種類の上皮細胞で構成されている(図1)。2型肺胞上皮細胞は立方体型で、サーファクタントを分泌し肺胞表面張力を調節している。また、2型肺胞上皮細胞は組織幹細胞として増殖能を有し、主に侵襲時に1型肺胞上皮細胞へ分化することで肺胞の恒常性を維持している。一方、1型肺胞上皮細胞は薄く扁平な終末分化細胞であり、肺胞の95%を覆いガス交換に寄与すると従来考えられてきた。

我々の研究グループは、成体マウスにおいて、1型肺胞上皮細胞特異的にYap/Tazをノックアウトすると、1型肺胞上皮細胞が2型肺胞上皮細胞に分化転換することを報告した(Penkala et al., Cell Stem Cell, 2021)。機械的刺激を負荷された細胞では、Yap/Tazが核内へ移行し、下流へシグナルを伝達することが知られていることから、1型肺胞上皮細胞の細胞としてのアイデンティティは機械的刺激



によって維持されている可能性が示唆されている。また、2型肺胞上皮細胞において低分子量Gタンパク質Cdc42をノックアウトすると、2型肺胞上皮細胞の分化が阻害され、肺線維症を自然発症することが報告されている(Wu et al., Cell, 2020)。Cdc42はアクチン骨格の再構築と細胞運動を担い、機械的刺激によって活性化される細胞内シグナル伝達(メカノトランスダクション)を担っている。この報告をもって、メカノトランスダクションの破綻と肺線維症の病態との関わりが近年話題となっている。

本研究において、1型肺胞上皮細胞特異的に、機械的刺激に関わる特定のタンパク質をコンディショナルノックアウトしたところ1型肺胞上皮細胞が2型肺胞上皮細胞に分化転換することを同定した。また、肺に対する機械的刺激を評価することができる*in vivo*における新規の実験系を開発して実験に使用した。これら一連の実験から、1型肺胞上皮細胞は機械的刺激によりアイデンティティを維持していることが示唆された。また、1型肺胞上皮細胞の核形態、機械的シグナル経路に関わる因子の特徴の解析を行なった。そして、*in vitro*において2型肺胞上皮細胞から1型肺胞上皮細胞への分化にメカノトランスダクションが関わっていることを見出し、その決定的なシグナル伝達分子を同定した。

現在は、2型肺胞上皮細胞特異的に、メカノトランスダクションを構成する因子のコン

ディショナルノックアウトマウスを作製し、*in vivo* において検証している最中である。また、他研究室と共同研究として、特定の核膜タンパクに対する ChIP-seq を進めている。さらに、同定した因子とヒト疾患との関わりを解析しており、上記が終わり次第、論文投稿する予定である。