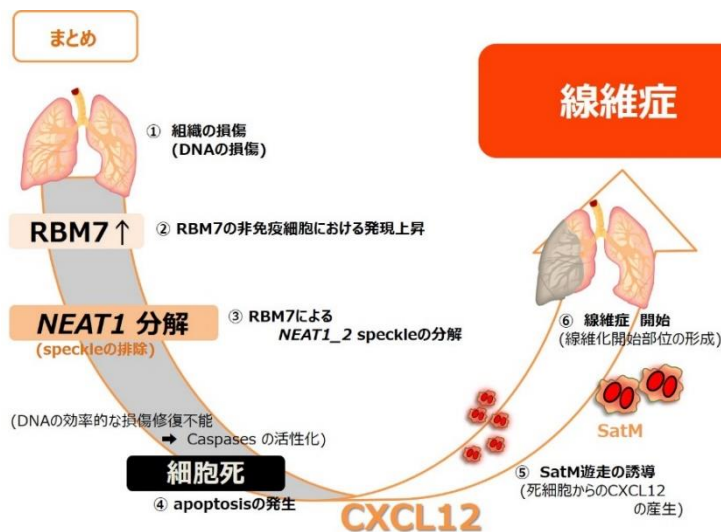


要 旨

線維症は肺、腎臓、肝臓、心臓などの臓器に線維化がおり、臓器機能に障害を惹き起こす重篤な疾患である。線維化は慢性的な組織障害や炎症に対する生体反応と考えられている。しかしながら、その詳細な成因機序はあきらかでなく効果的な治療法も開発されていない。

最近我々のグループは、マウスモデルでブレオマイシン投与による肺線維症の発症に必須の役割を果たす新規非定型単球を同定した。その細胞の特異的な核の形状と顆粒球特異的な遺伝子も発現していることから、この新規単球を SatM 細胞 (segregated nucleus-containing atypical monocytes) と名付けた。C/EBP β 欠損マウスでは、SatM 細胞が完全に消失しており、SatM 細胞の分化に C/EBP β が必須であることが判明した。C/EBP β を骨髄細胞で欠損したキメラマウスは、ブレオマイシンによる肺線維症の発症に抵抗性を示した。最近、RNA 結合蛋白 RBM7 を欠損したマウスもブレオマイシンによる肺線維症に強い抵抗性を示すことがあきらかとなった。RBM7 は、核内エクソゾーム・ターゲティング複合体 (NEXT) の 1 コンポーネントであり、RNA 分解に関わる。ブレオマイシン投与後、線維化の時期と一致して RBM7 蛋白は非免疫系細胞で著明に誘導され、細胞死を引き起こす。

アポトーシス阻害剤の投与により線維化は抑制されるとともに SatM 細胞の肺への移入も減少した。RBM7 は long non-coding RNA の NEAT1 と結合し NEAT1 を分解する。NEAT1 は核内で paraspeckle 形成に関わるが、RBM7 ノックアウトマウスでは paraspeckle の数と大きさが増大していた。RBM7 欠損細胞で NEAT1 をノックダウンすると細胞死が誘導された。RBM7 ノックアウトマウスの肺で NEAT1 の発現を低下させると肺線維症が誘導された。このことは、RBM7 ノックアウトマウスにおけるブレオマイシン誘導肺線維症に対する抵抗性は、NEAT1 の過剰産生によることを示している。ブレオマイシン誘導肺線維症において、線維化期に肺実質細胞で RBM7 が誘導され細胞死が引き起こされると SatM 細胞が肺に流入し線維化を惹起するという新たな線維化に至る経路があきらかとなった。この経路をブロックすることは、新たな肺線維症の治療薬の開発につながるものと期待される。



参考文献 : Satoh T. et al. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. Nature. 2013 Mar 28;495 (7442):524-8.