線維芽細胞を中心とした間質線維化の発症機構について

奈良県立医科大学第1内科 岩野正之

臓器不全の発症および進展には間質線維化が深く関与している。したがって、間質線維化の発症機序を解明することは、臓器不全の進展を抑制するために不可欠といえる。培養線維芽細胞が間質型コラーゲンを産生することから、古来、線維芽細胞は線維化の進展に重要な役割を果たすと考えられてきた。しかし、線維芽細胞が生体内で線維化の進展に関与することを直接証明した報告はない。また、線維芽細胞の起源については、ほとんど研究が行われていないのが現状である。本研究でわれわれは、各種トランスジェニックマウス (TG) を用いて、線維化における線維芽細胞の役割と線維芽細胞の起源について検討したので紹介したい。

Neilson らは、線維芽細胞の特異的マーカーである fibroblast specific protein 1 (FSP1) をクローニングし、FSP1 遺伝子上流解析から線維芽細胞に特異的なプロモーター領域を同定した。われわれは、FSP1 のプロモーター領域に thymidine kinase 遺伝子を繋いで構築されたトランスジーンを導入し、TG (FSP1.TK) を作成した。腎間質線維化を惹起後、FSP1.TK およびコントロールマウスに ganciclovir (GCV) を腹腔内投与した。GCV の投与で、間質線維化を惹起した FSP1.TK での腎皮質線維芽細胞数および間質線維化領域が有意に減少していたことから、線維芽細胞が間質線維化の進展に重要であることが証明された。次に線維芽細胞の起源を検討する目的で、Cre-loxP システムを用いて epithelial mesenchymal transition (EMT) の直接証明を試みた。ROSA26 プロモーターに STOP cassette および LacZ 遺伝子を繋いで構築されたトランスジーンを導入した TG と近位尿細管上皮細胞で特異的な活性を示す glutamyl transferase (GT) プロモーターに Cre 遺伝子を繋いで構築されたトランスジーンを導入した TG を交配して Double TG を作成し、近位尿細管上皮細胞を LacZ 遺伝子でパーマネント標識した。Double TG に間質線維化を惹起後、間質線維芽細胞での LacZ の発現が認められたことから、線維芽細胞の起源には EMT も関与することが示唆された。今後は、線維芽細胞をターゲットとした新しい間質線維化の治療法を開発したいと考えている。