

# 難病 “線維症”の発症原理の一端を解明

－発症に関与する細胞 SatM を発見、これを標的に新規薬開発に期待－

## 【研究成果のポイント】

- 線維症<sup>\*1</sup>の発症には免疫細胞が関与していると考えられていたが、どの細胞が発症に関わるかは不明だった。
- 今回、線維化期に患部に集まる単球が線維症の発症に関与していることを解明。またこの細胞はこれまでに報告のない新しい細胞であったため、SatM (Segregated nucleus Atypical Monocyte)と名付けた。
- 現在、線維症に有効な薬はないため、本細胞を標的にした線維症を抑制する薬の開発が可能に。

## ❖ 概要

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの佐藤荘助教、審良静男教授らの研究グループは、新しい白血球である疾患特異的マクロファージ<sup>\*2</sup> SatM を発見し(図1)、この細胞による線維症発症メカニズムの一端を解明しました。

SatM を標的とした研究を行う事により、これまで有効な治療法がなかった線維症に対する創薬を開始することが可能となります。

## ❖ 研究の背景

例えば多くの人々が悩まされている疾患である癌を例に挙げると、stage2の肺癌患者の50~60%は完治します。しかし、肺線維症は有効な薬がないために発症すると完治する確率はほぼ0%であり、非常に大きな問題となっています。

これは、線維症の発症メカニズムが未解明であることが大きな原因の一つとして考えられています。

## ❖ 本研究成果が社会に与える影響

今回発見した線維症発症に関与する細胞 SatM については、発見当初の基礎研究の段階から中外製薬(株)と共同研究を行っています。本研究で得られた知見を利用してこの SatM を標的とした治療法が開発されれば、これまで有効な薬がなかった線維症に対して高い効果を示す薬が得られる可能性が期待されます。

また本研究成果は、研究チームが考えている“疾患特異的マクロファージ”の観点からも新たな示唆を与えることが期待されます。これまで研究グループが見つめてきたアレルギーに関わるマクロファージやメタボリックシンドロームに関わるマクロファージに異常を示すマウスに、線維化を起こす薬品を投与しても正常マウスと同様に線維化を発症しました。一方で、線維化が起こらない(SatM が欠損した)マウスはアレルギーやメタボリックシンドロームの異常は見られませんでした。このように、病気には病気ごとの“疾患特異的マクロファージ”が存在している可能性が考えられます。したがって、各病気の発症に対応する疾患特異的マクロファージを狙った創薬は、例えばがん治療の際に使用される副作用が著しい薬であっても、その細胞の疾患特異性の高さから副作用を著しく抑えた薬の開発に繋がると考えられます。

## ❖ 用語解説

\* 1 : 線維症

肺、肝臓等、生命活動に重要な臓器が一旦ダメージを受け、修復の過程で誤って I 型コラーゲンなどの膠

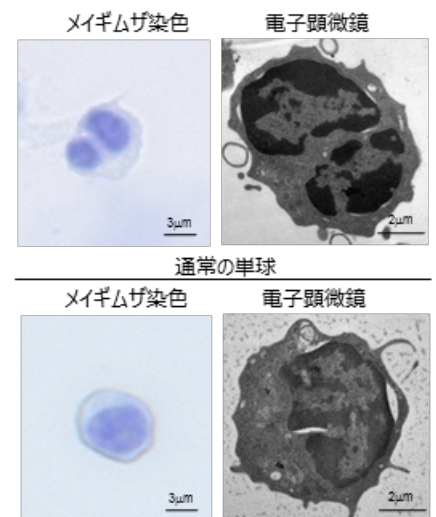


図1. 新しく発見されたSatMの形態

原繊維が集積した場合に、臓器が弾性を失って硬化し正常な役割が出来なくなる疾患。肺、心臓、肝臓、腎臓、皮膚等々、重要な臓器で起こりうる疾患である。現在、この病気に対する有効な薬は開発されていない。

**\* 2 : 疾患特異的マクロファージ**

これまでマクロファージは体内には 1 種類しか存在しないと考えられてきた。しかし、本研究チームの近年のデータから、体内には現時点で少なくとも 3 種類以上のマクロファージのサブタイプが、疾患ごとに存在している可能性が考えられる。

**❖ 特記事項**

【著者】 Satoh T, Nakagawa N, Sugihara F, Kuwahara R, Ashihara M, Yamane F, Minowa Y, Fukushima F, Ebina I, Yoshioka Y, Kumanogoh A, Akira S.

【タイトル】 Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis

本研究は、内閣府/日本学術振興会・最先端研究開発支援プログラムの支援を受けて行われました。大阪大学免疫学フロンティア研究センター (IFReC) は、日本が科学技術の力で世界をリードしていくため「目に見える世界的研究拠点」の形成を目指す文部科学省の「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択されています。

## 研究の解説

### ❖ 研究の背景

自然免疫に関わるマクロファージは、ひと昔前は1種類しかないと考えられてきました。最近の研究から、マクロファージは M1 マクロファージと M2 マクロファージとの2つの状態に別れる可能性が指摘されていました。

しかし佐藤助教らの研究グループは、マクロファージは M1→M2 もしくは M2→M1 と言ったただの状態変化に限らず、本当は複数の全く異なる種のマクロファージが体内には存在しているという仮定のもと研究を行ったところ、これまでにアレルギー応答に関わるマクロファージ、メタボリックシンドロームに関わるマクロファージとその分化機構を発見し、M1/M2 の2種類に限らず、更に多くの種類（サブタイプ）があることを世界に先駆けて証明してきました。

本研究は第3のマクロファージサブタイプを探すことを目的とし、有効な薬のない病気である線維症に焦点をあてて研究を行いました。線維症の発症にも免疫細胞が関与している可能性が考えられていたのですが、未だ線維症の発症に関与している細胞はわかっていませんでした。

### ❖ 本研究の内容

マクロファージはこれまでは体内のごみを食べて処理する役割しかないと考えられていました。研究グループは、線維化期に患部で増殖する免疫細胞を詳細に解析した結果、数は非常に少ないものの、その病気の発症の原因となる細胞を発見しました（前出の図1）。この細胞の形態を調べたところ、核の形態が2核様になっていることが分かりました。さらに、この細胞の遺伝子発現パターン、発現しているタンパクを調べたところ、通常のマクロファージ・モノサイトは殆ど持ち合わせていない顆粒を多く保有していることが分かりました。

さらに研究チームはこの細胞の遺伝情報を用いてバイオインフォマティクスの手法により解析し、SatM の分化には NF-IL6 が重要である事を突き止め、免疫細胞でのみこの遺伝子がノックアウトされるマウスを作製し、SatM が消失していることを明らかにしました。このマウスに線維症をおこす試薬を投与し、MRI をもちいて *in vivo* イメージングを行って経時的に解析したところ、病気の発症が著しく抑制されました（図2）。これらの研究データから、この細胞は今までに報告が無い新しい細胞であったので、その核の特異的な形態から Segregated Nucleus atypical monocyte (SatM) と名前を付けました。

更に、SatM は通常のマクロファージの分化経路とは異なる経路を通過して発生することも明らかにしました。この線維症に特化した疾患特異的マクロファージである SatM の研究から、未だ明らかとなっていない線維症発症の仕組みの一端がわかりました。

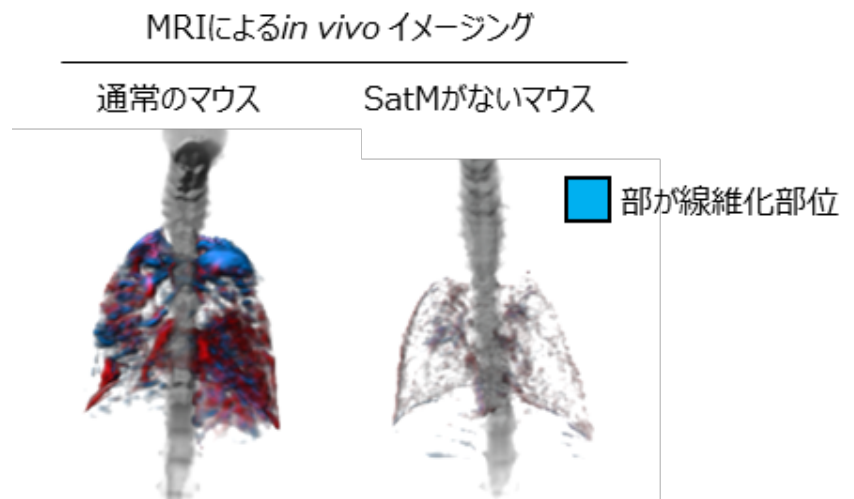


図2. SatMがないマウスでは線維化の発症が著しく抑えられる

これまで研究グループが見つめてきたアレルギーに関わるマクロファージやメタボリックシンドロームに関わるマクロファージに異常を示す 2 種類のノックアウトマウスに、線維化を起こす薬品を投与しても正常マウスと同様に線維化を発症しました。一方で、線維化が起こらない (SatM が欠損した) マウスはアレルギーやメタボリックシンドロームの異常は見られませんでした。このように、病気には病気ごとの“疾患特異的マクロファージ”が存在している可能性が考えられます。したがって、各病気の発症に対応する疾患特異的マクロファージを狙った創薬は、例えばがん治療の際に使用される副作用が著しい薬になるのではなく、その細胞の疾患特異性の高さから副作用を著しく抑えた薬の開発に繋がると考えられます (図 3)。

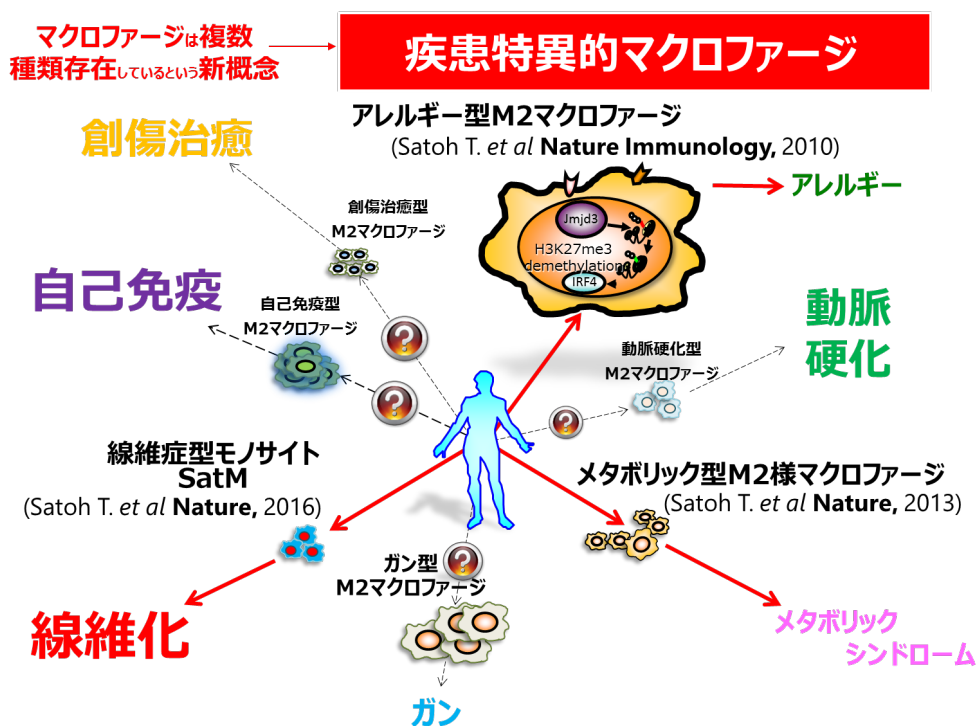


図3. 疾患特異的マクロファージの概念図