



難治性肺疾患である肺線維症に対する新規抗線維化分子 BMP3b を発見！

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学（講座長・石井 誠教授）の橋本 直純（はしもとな おずみ）准教授、同大医学部附属病院呼吸器内科の阪本 考司（さかもとこうじ）助教、鈴木 淳（すずきあつし）助教らの研究グループは、同大大学院医学研究科腫瘍病理学の榎本 篤教授（えのもとあつし）教授らとの共同研究で、肺の線維芽細胞（せんいがさいぼう）に特異的に発現する BMP3b という分子が難治性の肺病態である肺線維症において抗線維化作用を示すことをマウスモデル等によって明らかにしました。

肺線維症は慢性進行性の難治性肺疾患であり、現在承認されている抗線維化薬を使用しても尚予後不良であることから、早急な病態解明や治療開発が望まれています。橋本准教授らの研究グループは先行研究において、meflin^{*1} という分子が肺線維症の線維芽細胞に特異的に発現し、マウス肺線維症モデルでは抗線維化作用を示すことを報告しました。一方、meflin がどのように抗線維化作用を示すかは不明な点が多く、臨床応用のため、更なる研究や解明が求められていました。

今回、同研究グループは cDNA マイクロアレイ^{*2} を用いた肺線維芽細胞における遺伝子発現の網羅的解析、及び単一細胞 RNA シークエンス(scRNA-seq)^{*3} データベースを用いた解析を通じて、BMP3b が meflin 同様、線維芽細胞に特異的に発現しており、さらに meflin に強く制御される分子であることを発見しました。さらにマウスの肺線維症モデルやヒト肺線維芽細胞を用いた実験により BMP3b が抗線維化作用を示し、meflin が抑制されていてもその機能を発揮することを明らかにしました。これにより、BMP3b は meflin の抗線維化作用の少なくとも一部を担っており、肺線維症の治療開発における有望な分子であることが分かりました。今後創薬に向けての更なる研究が期待されています。

本研究成果は、米国胸部学会誌「American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology」（2022年6月21日付）に掲載されました。

ポイント

- 肺線維症は慢性進行性の予後不良な肺疾患であり、新規治療薬の開発が求められています。
- 本研究では、肺線維芽細胞に特異的に発現している BMP3b が meflin によって制御され、肺線維症の病態において抗線維化作用を示すことを初めて報告しました。
- 今後肺線維症に対する新規治療薬候補として、BMP3b に関する研究が進むことが期待されます。

1. 背景

特発性肺線維症を始めとする線維性間質性肺疾患は慢性進行性の予後不良な肺疾患であり、新たな治療開発が求められています。線維化には様々な細胞が関与することが知られる中、線維芽細胞は最も重要な細胞の一つとして注目されてきました。橋本准教授らの研究グループは Yale 大学との国際共同研究を行い、肺線維症の線維芽細胞において、meflin が特異的に発現し、マウス肺線維症モデルでは抗線維化作用を示すことを報告しました（参考文献[1]）。本研究では肺線維症における meflin の機能を更に解明するため、meflin によって制御される新規抗線維化分子の探索・機能解析が行われました。

2. 研究成果

本研究グループは、まず野生型(WT)マウスと meflin ノックアウトマウス^{*4} (meflin-KO マウス)の肺から線維芽細胞を単離し、線維化の主要なメディエーター^{*5}である transforming growth factor- β (TGF- β) 投与を行った際の遺伝子発現の変化を cDNA マイクロアレイで網羅的に解析を行いました。WT と meflin-KO の肺線維芽細胞の 2 群間で発現に優位な差を認めた遺伝子数は TGF- β 未刺激時と比較して刺激時に著増しており (862→6327 遺伝子)、meflin が TGF- β シグナルを調節していることが示唆されました。その中で、Bone morphogenic protein 3b (BMP3b) (=Growth differentiation factor 10 [Gdf10]) は TGF- β 刺激時に meflin-KO 肺線維芽細胞で顕著に低下する遺伝子の一つでした。さらにマウス及びヒトの肺を用いた scRNA-seq データベースにおいて、BMP3b 発現細胞は meflin 同様、線維芽細胞を含む間質系細胞の一部に集簇していることが分かりました。これらの meflin と BMP3b の密接な関連性から、BMP3b に注目した機能解析が行われました。

BMP3b の機能解析では、ノックアウトマウスを用いて肺線維芽細胞や肺線維症誘導モデルにおける抗線維化作用の検討が行われました。Bmp3b-KO 肺線維芽細胞は TGF- β で誘導される異常な線維形成を増強し、Bmp3b-KO マウスはシリカナノ粒子誘導肺線維症において線維化を悪化させたことから、肺線維症の病態における BMP3b の抗線維化作用が示唆されました。さらに BMP3b の抗線維化作用を検証するため、リコンビナントタンパクを用いた検討も行われ、肺線維芽細胞において meflin の発現が抑制されていても rBMP3B は TGF- β で誘導される過剰な細胞外マトリックス増加を抑制することが分かりました。以上より、BMP3b は meflin 陽性肺線維芽細胞における抗線維化作用を少なくとも部分的に担っている新規の抗線維化分子であることが明らかになりました。

3. 今後の展開

難治性の肺疾患に共通してみられる「肺の線維化」を抑制する新たな分子 BMP3b の発見を通じて、研究チームは今後さらなる線維化抑制機構の解析を進め、特発性肺線維症をはじめとする難病の新規治療標的の開発を目標に研究を展開する方針です。

4. 用語説明

*1 Meflin (メフリン)

グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型の膜タンパクであり、腫瘍病理学の榎本教授らによって未分化な間葉系幹細胞及び線維芽細胞の特異的マーカーとして報告された (参考文献[2])。

*2 cDNA マイクロアレイ

一度に短時間で数十万種類の遺伝子発現を網羅的に解析できる手法

*3 単一細胞 RNA シークエンス(scRNA-seq)

個々の細胞が保持している mRNA を 1 細胞毎に質的・量的評価できる新規技術

*4 ノックアウトマウス

遺伝子操作により特定の遺伝子を欠損 (無効化) させたマウス

*5 メディエーター

細胞間の情報伝達を行う物質

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology

論文タイトル : BMP3b is a Novel Anti-Fibrotic Molecule Regulated by Meflin in Lung Fibroblasts

著者 : Atsushi Suzuki^{1*}, Koji Sakamoto^{1*}, Yoshio Nakahara¹, Atsushi Enomoto², Jun Hino³, Akira Ando¹, Masahide Inoue¹, Yukihiro Shiraki², Norihito Omote¹, Masahiro Kusaka¹, Jun Fukihara¹, and Naozumi Hashimoto¹

所属名 :

¹Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan; ²Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan; ³Department of Biochemistry, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka, Japan

DOI: 10.1165/rcmb.2021-0484OC

6. 参考文献

[1] Nakahara Y, Hashimoto N, Sakamoto K, Enomoto A, Adams TS, Yokoi T, Omote N, Poli S, Ando A, Wakahara K, Suzuki A, Inoue M, Hara A, Mizutani Y, Imaizumi K, Kawabe T, Rosas IO, Takahashi M, Kaminski N, Hasegawa Y. Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic properties in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021 Dec 23;58(6):2003397. doi: 10.1183/13993003.03397-2020. PMID: 34049947.

[2] Maeda K, Enomoto A, Hara A, Asai N, Kobayashi T, Horinouchi A, Maruyama S, Ishikawa Y, Nishiyama T, Kiyoi H, Kato T, Ando K, Weng L, Mii S, Asai M, Mizutani Y, Watanabe O, Hirooka Y, Goto H, Takahashi M. Identification of Meflin as a Potential Marker for Mesenchymal Stromal Cells. *Sci Rep.* 2016 Feb 29;6:22288. doi: 10.1038/srep22288. PMID: 26924503; PMCID: PMC4770287.

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ame_220712en.pdf