

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成27年度研究進捗評価用〕

平成25年度採択分
平成27年3月17日現在

組織修復・再生における間葉系細胞のダイナミズム：統合型研究
Integrative studies on the dynamism of mesenchymal cells
during tissue restoration/regeneration

課題番号：25221205

尾崎 博 (OZAKI HIROSHI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授



研究の概要

間葉系(間質)細胞は、置かれた状況によってダイナミックに機能分化して臓器調節機能を示すこと、病態時には炎症や免疫機能を発揮して生体防御の中心的な機能を示すことが次第に明らかになりつつある。本研究は、炎症・線維化反応に伴って筋線維芽細胞へと分化する細胞群を対象として、マクロおよびミクロレベルでの運動機能の分子機構とその変化の解明に取り組む。

研究分野：農学

キーワード：間葉系細胞、細胞運動、筋線維芽細胞、組織修復・再生、炎症

1. 研究開始当初の背景

実質臓器にみられる線維症は、放置すればいずれも死の機転をとる重篤な慢性疾患である。癌と同レベルで生命予後の改善が求められる疾病でありながら、研究は著しく立ち遅れ、有効な医薬品は皆無である。

臓器線維症は、組織修復・再生過程において活性型の筋線維芽細胞が出現し、線維素産生を過剰に亢進させる疾病と考えられている。最近、筋線維芽細胞に関する研究論文は増加し続けているが、その大部分は、組織増殖因子 TGFβ-Smad 系に着目したコラーゲン産生能、または各種の炎症性サイトカインに着目した免疫機能の亢進などに関心が向けられている。反面、筋線維芽細胞が持つ運動機能(収縮、遊走、細胞変形、細胞外分泌など)に関する研究は極めて少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臓器線維化のキープレイヤーである間葉系(間質)細胞の運動機能に着目し、筋線維芽細胞への分化機構と収縮制御の細胞内情報伝達系を明らかにすることによって、収縮系の人為的制御で臓器線維症が治療できるかどうかの可能性を探ることにある。

3. 研究の方法

単離初代培養系、系統化細胞系、組織培養系さらに各種の病態モデル動物とヒト臨床例を駆使して、分子レベルの解析を中心に、応用面も見据えた研究とする。

4. これまでの成果

課題1 筋線維芽細胞の病態研究：筋線維

芽細胞は本研究が対象とする細胞群の中で最も重要な細胞である。腸筋線維芽細胞が分泌する細胞外マトリックスステネイン C が粘膜修復を促進すること(3)、P2Y1 受容体刺激が COX-2 発現を介して PGs 産生を促進すること(4)を明らかにした。

課題2 平滑筋細胞の病態研究：平滑筋細胞の病態研究は前基盤研究 S(平成20~24年)で取り上げ、大きく前進させたテーマであり、継続している。5HT3 受容体拮抗が腹腔マクロファージをターゲットとして炎症活性を抑制し、術後イレウスにおける腸管運動機能障害を抑えることを明らかにした(7)。また、六君子湯および大建中湯(漢方)が術後イレウスに対して抗炎症作用を示すことを明らかにした(2)。

課題3 カハール介在細胞の病態研究：カハール介在細胞は多くの律動性運動を示す臓器のペースメーカー細胞と考えられ、多くの生理学者に注目されている。腸炎を発症する IL-10KO マウスにおいて、カハール介在細胞のペースメーカー機能が亢進していることを明らかにした(11)。

課題4 内皮細胞の病態研究：内皮細胞は障害時にそのフェノタイプを変化させ、透過性を変化させるとともに過形成/内皮-間葉転換を来して炎症反応に参加し、さらに癌化にも大きく関与する。PGD2 が皮膚炎モデルにおいて、DP 受容体と CRTH2 に二面的に働いて(10)、さらにエンドトキシン誘発肺浮腫において、初期には血管内皮細胞由来の、後期には好中球由来の PGD2 が抗炎症作用を示すことを明らかに

した (8)。

課題5 上皮系細胞の病態研究： 粘膜上皮系細胞もまた障害時にそのフェノタイプを変化させ、上皮-間葉変換を来して間質に侵入し炎症反応に参加する。細胞傷害により細胞内から遊離される UDP が P2Y6 受容体を介して腸管粘膜上皮細胞の遊走活性を亢進することを明らかにした(10)。腎尿管上皮からのエクソソーム中の AQP2 排泄が障害バイオマーカーとして利用できることを示した(9)。

課題6 その他免疫・炎症応答・再生に関する研究：DSS/AOM 誘発大腸癌モデルおよびリウマチ性関節炎モデルにおいて PGD2 が抗炎症・抗腫瘍活性を示すことを明らかにした (5,12)。

5. 今後の計画

当初計画の基本路線を変更することなく、現在進行中の研究を進めていく。これらを総合して、シエーマ図 (下図) を完成させ、目的を達成する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Abdeen A, et al. (2014) Urinary excretion pattern of exosomal aquaporin-2 in rats that received gentamicin. *Am J Physiology* 307:F1227-1237.
2. Endo M, et al. (2014) Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, ameliorates postoperative ileus by anti-inflammatory action through nicotinic acetylcholine receptors. *J Gastroenterology* 49:1026-1039.
3. Islam MS, et al. (2014) PDGF and TGF-beta promote tenascin-C expression in subepithelial myofibroblasts and contribute to intestinal mucosal protection in mice. *Br J Pharmacol* 171:375-388.
4. Iwanaga K, et al. (2013) Purinergic P2Y1 receptor signaling mediates wound stimuli-induced cyclooxygenase-2 expression in intestinal subepithelial myofibroblasts.

Eur J Pharmacol 702:158-164.

5. Iwanaga K, et al. (2014) Mast cell-derived prostaglandin D2 inhibits colitis and colitis-associated colon cancer in mice. *Cancer Reserch* 74:3011-3019.
6. Kida T, et al. (2014) Stimulation of G protein-coupled bile acid receptor enhances vascular endothelial barrier function via activation of protein kinase A and Rac1. *J Pharmacol Exp Therap* 348:125-130.
7. Maehara T, et al. (2015) Therapeutic action of 5-HT receptor antagonists targeting peritoneal macrophages in post-operative ileus. *Br J Pharmacol* 172:1136-1147.
8. Murata T, et al. (2013) Anti-inflammatory role of PGD2 in acute lung inflammation and therapeutic application of its signal enhancement. *PNAS USA* 110:5205-5210.
9. Nakamura T, et al. (2013) UDP induces intestinal epithelial migration via the P2Y6 receptor. *Br J Pharmacol* 170:883-892.
10. Sarashina H, et al. (2014) Opposing immunomodulatory roles of prostaglandin D2 during the progression of skin inflammation. *J Immunology* 192:459-465.
11. Shozib HB, et al. (2013) Acceleration of ileal pacemaker activity in mice lacking interleukin 10. *Inflammatory Bowel Diseases* 19:1577-1585.
12. Tsubosaka Y, et al. (2014) A deficiency in the prostaglandin D2 receptor CRTH2 exacerbates adjuvant-induced joint inflammation. *J Immunology* 193:5835-5840.

ホームページ等：

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/kiban-s-new/index.html>

