



臓器線維症発症機構の解明とその応用

Keywords: 臓器線維症、細胞外マトリックス、TGF- β 、エピガロカテキンガレート(EGCG)

● 研究概要

慢性炎症に伴って細胞外マトリックスが過剰な状態になると臓器が硬くなり(線維化)、重篤な臓器機能不全をもたらします。線維化が起こる機構の分子レベルでの解明、臓器線維症の病態理解および予防・治療を目的とした生化学的研究を行っています。

● 研究テーマ

・緑茶成分EGCGの線維化・創傷治癒に及ぼす効果

さまざまな刺激により線維芽細胞が活性化されて筋線維芽細胞となり、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックス成分を活発に合成・分泌するようになり、組織の線維化が進展し臓器レベルでの線維症が発症します(論文1)。肝硬変や肺線維症等に代表される臓器線維症に苦しむ患者さんの数は多く、線維症に対する有効な治療法は未だ存在しません。TGF- β は創傷治癒・組織線維化の過程において中心的な役割を果たす増殖因子です。ポリフェノールの一種であるエピガロカテキンガレート(EGCG)は緑茶に最も多く含まれるカテキンです(図1)。EGCGには抗線維化作用があることを見出しました(図2、論文2)。また、EGCGがTGF- β type II レセプターに結合しTGF- β の活性抑制に関与することを明らかにしました(論文2)。TGF- β は強力な線維化促進因子であるので、本研究により得られた知見から、EGCGは臓器線維化の予防・治療に貢献する可能性があると考えられます。

炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1は角膜潰瘍の病態に関与し、IL-1は角膜線維芽細胞によるコラーゲン分解を促進します。角膜線維芽細胞によるIL-1誘導コラーゲン分解に対するEGCGの効果について検討したところ、EGCGはコラーゲン分解を阻害し、角膜潰瘍の治療薬として応用できる可能性が示唆されました(論文3)。

・線維化にかかわるタンパク質の探索

線維化に伴いタンパク質の発現が変動します。線維化にかかわるタンパク質の同定を進めることにより、臓器線維症の発症機構の解明の手掛かりを得ることができると考え、酵母two-hybrid法を用いて種々のタンパク質の探索を行ってきました。インテグリン α 11(ITGA11)は線維芽細胞上のコラーゲンレセプターのひとつです。ITGA11の細胞内ドメインと相互作用するタンパク質の探索を行い、Calcium and integrin binding protein 1(CIB1)がITGA11と結合するタンパク質のひとつとして同定されました(図3、論文4)。また、癌関連線維芽細胞ではITGA11の発現が亢進することを見出しました(論文5)。

線維化発症機構に関わる分子のはたらきを明らかにし、臓器線維症発症機構の解明や治療・予防法の開発につなげたいと考えています。



所属 医用工学科
病態生化学研究室
教授

氏名 吉田 浩二
Yoshida Koji

kojiy@waka.kindai.ac.jp

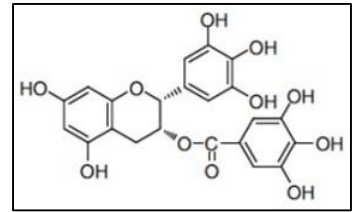


図1. EGCGの化学構造

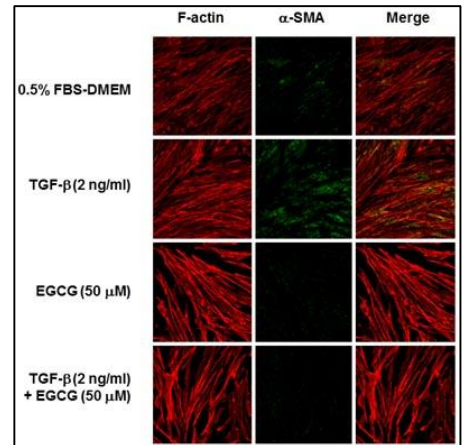


図2 EGCGによるTGF- β 活性の阻害

bait	prey	Gal-HUW (X-gal)			
		Gal-HUW (X-gal)	Glc-HUW (X-gal)	Gal-HUWL (X-gal)	Glc-HUWL (X-gal)
ITGA11	CIB1	+	-	+	-
CIB1	ITGA11	+	-	+	-

図3. two-hybrid法によるITGA11とCIB1の結合の解析

● 論文等

【論文】

1. Myofibroblasts: Biochemical and Proteomic Approaches to Fibrosis, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, Vol. 230, p.37-73 (2013)
2. Epigallocatechin-3-gallate suppresses transforming growth factor-beta signaling by interacting with the transforming growth factor- β type II receptor, *World Journal of Experimental Medicine*, Vol. 3, p.100-107 (2013).
3. Inhibition by Epigallocatechin Gallate of IL-1-Induced Urokinase-Type Plasminogen Activator Expression and Collagen Degradation by Corneal Fibroblasts, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Vol. 60, p.2895-2903 (2019).
4. Interaction of calcium- and integrin-binding protein 1 with integrin α 11 and its possible involvement in pulmonary fibrosis, *Advances in Biological Chemistry*, Vol. 4, p.59-66 (2014).
5. Cancer-associated fibroblast migration in non-small cell lung cancers is modulated by increased integrin α 11 expression, *Molecular oncology*, Vol. 15, p. 1507-1527 (2021)