

有効な治療薬のない難病線維症の発症原理を解明

大阪大学大学院医学系研究科の福島清春招へい教員、免疫学フロンティア研究センターの佐藤荘准教授、審良静男特任教授らの研究グループは、新しい線維症関連遺伝子 RBM7 を発見し、この遺伝子による線維症発症メカニズムの一端を解明しました (図 1)。

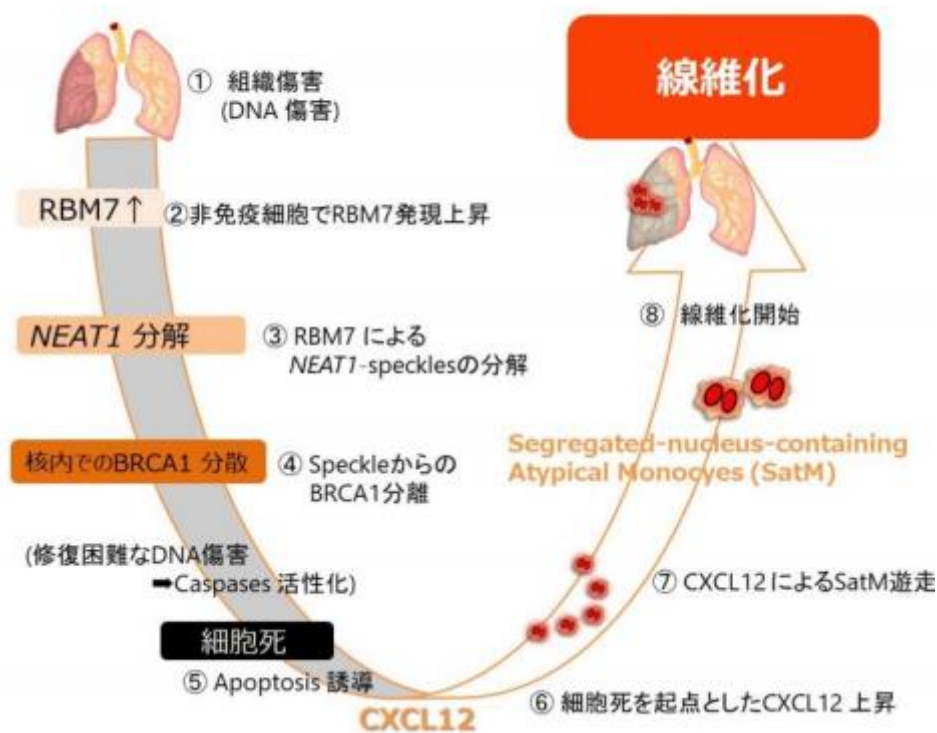


図 1 RBM7 による線維化制御メカニズム

同グループは、マウスモデルを用いた実験によって、線維化の発症時には非免疫系細胞の細胞死が起こり始めること、その死にゆく細胞からケモカインの一種 CXCL12 が発現され、線維化の起点となるマクロファージである Segregated nucleus containing atypical monocyte (SatM) が患部に集積することを明らかにしました。

上記の非免疫細胞で細胞死が起こる際に、RBM7 という遺伝子が特異的に誘導される事を発見しました。この分子が NEAT1 という non-coding RNA を分解し、その結果、NEAT1 が形成する核内構造体 (NEAT1-speckle) 中に局在する BRCA1 (DNA に入ったダメージを修復するタンパク質) の核内分布に変化が起こり、その結果、細胞死の誘導が起こることを世

界で初めて明らかにしました。現在、線維症に有効な薬は1剤も無い状況ですが、RBM7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。

審良教授、佐藤准教授らの研究グループでは、マウスのブレオマイシン肺線維症モデルにおいて線維化期の肺から分泌されるケモカインである CXCL12 が SatM の遊走に重要な役割を果たしていることを見いだしました。加えて、この CXCL12 は非免疫細胞、特に傷害を受けた上皮で細胞死に伴い高度に誘導されることを見出しました。これにより、非免疫系(免疫系の周辺環境)の研究が線維症のメカニズムの解明のために重要であると考え、非免疫細胞において網羅的な遺伝子発現解析を施行し、線維化の発症に伴って高度に発現が上昇する遺伝子(タンパク質)として RBM7 を見出しました。

RBM7 は RNA を認識して、その分解に関わることはわかっていますが、生体における役割は殆どわかっていませんでした。RBM7 の生体内での機能解析を行うために、ノックアウトマウス (Rbm7^{-/-}) を作製し、解析を行いました。すると、驚くべきことに Rbm7^{-/-}マウスは患部への SatM の集積が起らず、線維症に強く抑制されていることを見出しました。さらに、RBM7 は線維化期の肺上皮で上昇し、この時期に起こる持続的な肺上皮細胞死の原因となっていることを明らかにしました。RBM7 が線維化に伴って起こる細胞死に関わる分子メカニズムを解明するため、本分子と結合する RNA を同定する RNA 免疫沈降実験及び RBM7 の有無により発現が変動する遺伝子を検索する RNA-seq 解析※3 を行った結果、NEAT1 という long non-coding RNA の分解に関わることを明らかになりました。

さらに、その NEAT1 が形成する核内構造体(NEAT1-speckle)の中には、DNA に入ったダメージを修復する機能を持つタンパクである BRCA1 が局在している事を突き止め、Rbm7 欠損下では BRCA1 の核内分布が変化することにより、細胞死の誘導が起こることを明らかにしました。RBM7 は肝臓・腎臓においても線維化に伴い顕著に発現が上昇し、Rbm7^{-/-}マウスは肝臓・腎臓の線維化も著しく抑制しました。

以上より、RBM7 によって制御された細胞死が線維化進展において各種の臓器で重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。また非常に重要なことに、RBM7 はヒトにおける肺線維症・肝硬変・腎硬化症などの線維化を伴う病態において、疾患の発症に伴って発現が高度に上昇していることも本研究によりわかりました。

論文情報

論文タイトル Dysregulated expression of the nuclear exosome targeting complex

component RBM7 in non-hematopoietic cells licenses the development of fibrosis.

雑誌 Immunity

日本語原文 http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200318_2

文 JST 客観日本編集部