

PRESS RELEASE (2023/02/08)

臓器をどんどん硬くし、病気を悪化させるタンパク質を発見！

～未だ決定的な治療法のない、様々な臓器の線維化疾患の治療薬開発に道～

ポイント

- ① コラーゲン等の細胞外マトリックスタンパク質が臓器において過剰に産生されると臓器は硬くなり、臓器の機能は大きく低下する。
- ② コロナウイルス感染後の肺線維症、心筋梗塞、肝硬変、慢性腎不全、難治性癌など先進国の全死亡原因の約45%に線維化は関与するが、決定的な線維化治療薬は存在しない。
- ③ コラーゲンなどの過剰産生はいったん始まると雪だるま式に進行する。この負のスパイラルを、VGLL3というタンパク質が促進することを世界で初めて見出した。

概要

コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質は、様々な臓器に適量存在し、臓器に弾力を与えます。ところが様々な病気の際には、コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質が臓器に過剰に産生されてしまいます。この様な状態は臓器の「線維化(※1)」と呼ばれ、臓器を硬くし、それらの病気をさらに悪化させます。線維化は、コロナウイルス感染後の肺線維症や心筋梗塞、肝硬変、慢性腎不全、難治性がん(膵臓がんなど)等、先進国の全死亡原因の約45%に関与します。しかしながら、これまで線維化に対する決定的な治療薬は存在しません。従って、線維化の進行に重要なタンパク質を新たに同定し、そのタンパク質を狙った薬を開発することが期待されています。

九州大学大学院薬学研究院疾患制御学分野の仲矢道雄准教授を中心とする研究グループ(徳島大学先端酵素学研究所の小迫英尊教授、自治医科大学の田中亨教授、兵庫医科大学の大村谷昌樹教授ら)は、この臓器の線維化をVGLL3(※2)というタンパク質が促進することを世界で初めて見出しました。

線維化は、コラーゲンなどを産生する筋線維芽細胞(※3)が、その周囲に形成させるコラーゲン線維の「硬さ」から物理的な力を受けることによって加速度的に進行します(図1)。研究グループは、この「硬さ」による筋線維芽細胞への物理的な力を介したコラーゲン産生の負のスパイラルをVGLL3が促進することを世界で初めて見出しました。

本成果は、VGLL3を標的とした線維化の新たな治療法の開発に繋がることを期待されます。

本研究成果は、2023年2月8日(水)19時(ロンドン時間2月8日10時)に英国科学雑誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されました。

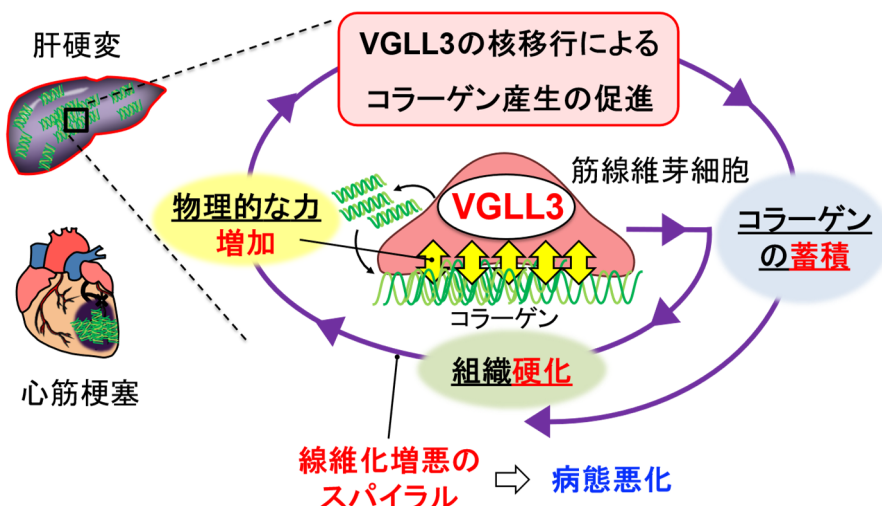


図1: 病気の臓器におけるコラーゲン過剰産生の負のスパイラル

このコラーゲン過剰産生の負のスパイラルをVGLL3が促進することを世界で初めて発見！

【研究の背景と経緯】

コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質は、臓器に弾力やつや等を与えるため、様々な臓器や組織に適量存在する必要があります。ところが、様々な病気の際には、コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質が臓器において過剰に産生されるようになってしまいます。その結果、臓器は硬くなり、その機能は大きく低下します（図2）。

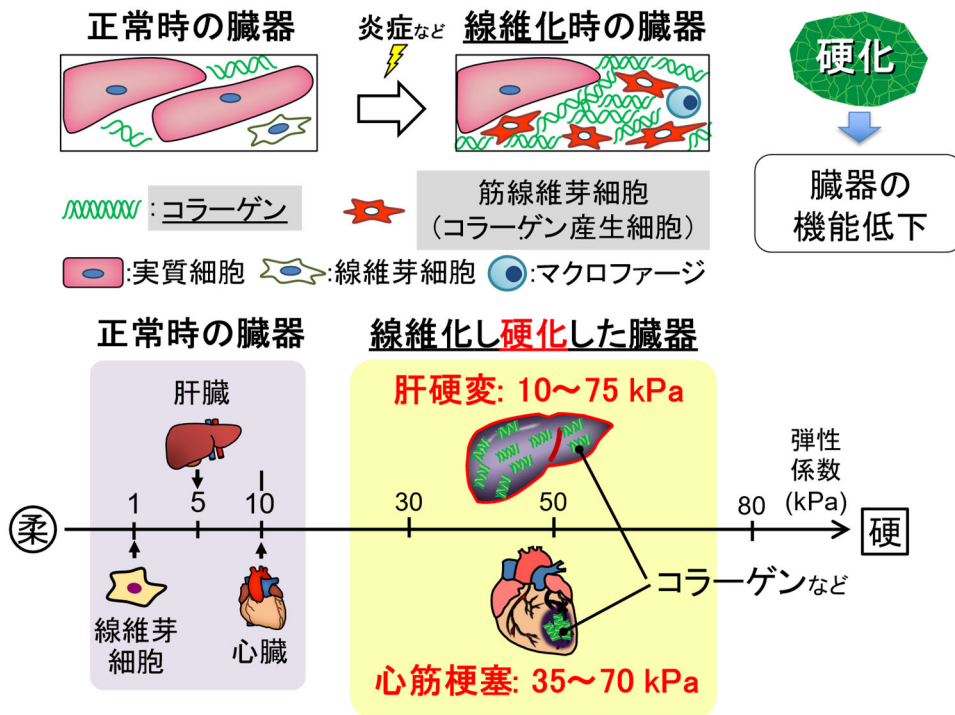


図2：臓器にコラーゲンが過剰に産生されると臓器は硬くなる

この臓器におけるコラーゲンなどの過剰産生は、「線維化」と呼ばれています。線維化は、コロナウイルス感染後の肺線維症や心筋梗塞、肝硬変、慢性腎不全、難治性がん（膵臓がんなど）等、様々な臓器の様々な病気の際におこり、それらの病気をさらに悪化させます（図3）。現在、線維化は先進国の全死亡原因の約45%にも関与することが報告されています。

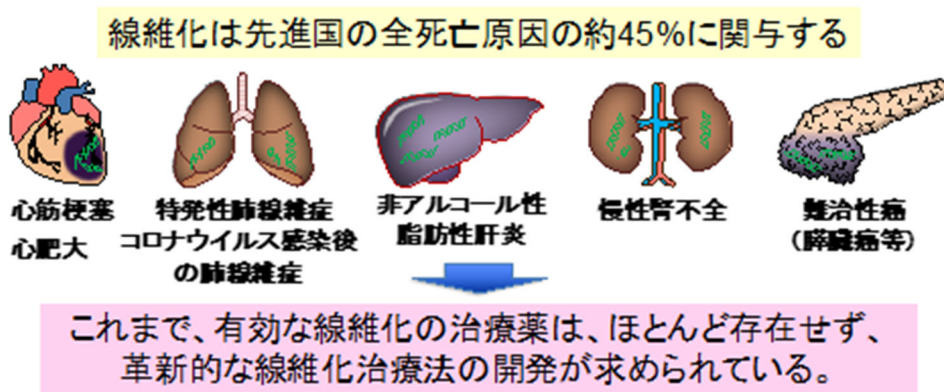


図3：コラーゲンの過剰産生は様々な臓器の病気を悪化させる

しかしながら、これまで決定的な線維化に対する治療薬は存在しません。従って、線維化の進行に重要な役割を担うタンパク質を同定し、そのタンパク質を狙った薬を開発することが期待されています。

【研究の内容と成果】

病気の臓器においてコラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質を過剰に産生するのは、「筋線維芽細胞」という細胞群です。この筋線維芽細胞が病気の臓器において出現し、線維化がいったん始めると、線維化は雪だるま式にどんどん進行します。

この線維化の加速度的な進行には、筋線維芽細胞がその周囲に存在するコラーゲン線維などの「硬さ」から受ける物理的な力が鍵を握ることが知られています。すなわち、筋線維芽細胞がその周囲にコラーゲンを過剰に産生すると、細胞周囲にはコラーゲン線維が蓄積します。過剰なコラーゲン線維は硬いことから、筋線維芽細胞はそのコラーゲン線維から物理的な力を受けます。この物理的な力を筋線維芽細胞がその細胞表面を介して受け取ると、細胞内でシグナルが伝達され、筋線維芽細胞はコラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質をさらに産生するようになります。その結果、筋線維芽細胞の周囲はもっと硬くなり、またさらにコラーゲンが過剰産生されるという悪循環におちいります（図1）。これまで、物理的な力を受けた筋線維芽細胞がその細胞内においてどのようなメカニズムでコラーゲンを過剰に産生するようになるのかは、あまりわかっていませんでした。

我々は、筋線維芽細胞が物理的な力を受けると、VGLL3 というタンパク質が、その細胞内で細胞質から核へ移行し、コラーゲンなどの産生を促進することを見出しました。実際、VGLL3 タンパク質を持たないマウスにおいては、心筋梗塞後の心臓の線維化が軽減されていました（図4）。

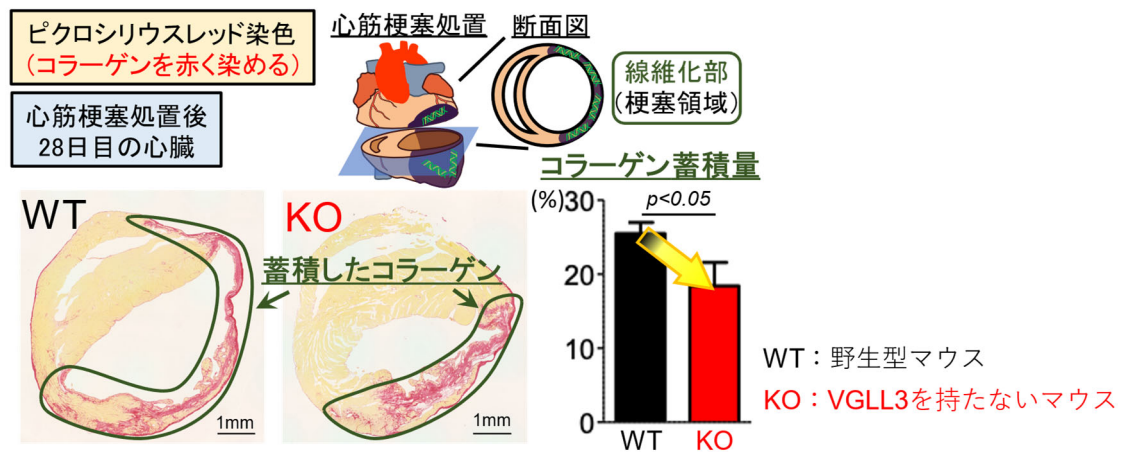


図4：VGLL3を持たないマウスでは、心筋梗塞後の心臓におけるコラーゲンの蓄積量が減少する

【今後の展開】

今回の研究で、物理的な力を受けた筋線維芽細胞がさらにコラーゲン産生するのに重要なタンパク質としてVGLL3を同定することができました。今後は、このVGLL3を標的とした線維化治療薬、治療法の開発が期待されます。

また、肺や腎臓、膵臓癌など他の臓器の線維化にもVGLL3が関与するかについて調べ、VGLL3がこれら臓器の線維化においても標的分子となりうるかを検討したいと考えています。

【用語解説】

(※1) 線維化：コラーゲン等の細胞外マトリックスタンパク質が過剰に産生され、臓器が硬くなった状態。

(※2) VGLL3：Vestigial-like family member 3

(※3) 筋線維芽細胞：臓器が損傷した際に、コラーゲン等の細胞外マトリックスタンパク質を産生して、線維化を実行する細胞群。臓器が正常な際には存在せず、臓器の損傷時、炎症時に様々な細胞が分化する事により生じる。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H03383, JP17H03984, JP17H05510)、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、ソルト・サイエンス研究財団、MSD 生命科学財団、千里ライフサイエンス振興財団、ブリストル・マイヤーズ スクイブ 2018 年度研究助成、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、先進医薬研究振興財団、中富健康科学振興財団、小柳財団、高松宮妃癌研究基金、小野医学研究財団、篷庵社、AMED (JP17fk0210113h, JP20gm5810030h, JP21am0401003s0303, JP19am0101091)、徳島大学先端酵素学研究所「共同利用・共同研究」、JSPS 特別研究員奨励費 (JP16J03451, JP19J20083, JP21J11273, JP22J21002, JP22J20790)、九州大学次世代研究者挑戦的研究プログラム未来創造コース (JPMJSP2136) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：VGLL3 is a mechanosensitive protein that promotes cardiac fibrosis through liquid-liquid phase separation

著者名：Yuma Horii #, Shoichi Matsuda #, Chikashi Toyota, Takumi Morinaga, Takeo Nakaya, Soken Tsuchiya, Masaki Ohmuraya, Takanori Hironaka, Ryo Yoshiki, Kotaro Kasai, Yuto Yamauchi, Noburo Takizawa, Akiomi Nagasaka, Akira Tanaka, Hidetaka Kosako, and Michio Nakaya

#: contributed equally to this work.

D O I : 10.1038/s41467-023-36189-6

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院薬学研究院 准教授 仲矢 道雄 (ナカヤ ミチオ)

TEL : 092-642-6878 FAX : 092-642-6878

Mail : nakaya@phar.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp