

基礎医学とのダイアログ

LRG は肺線維症を助長する

LRG promotes lung fibrosis

高知大学医学部附属病院免疫難病センター研究員

高知大学医学部附属病院免疫難病センター准教授・副センター長

高知大学医学部附属病院免疫難病センター教授・センター長

本田 宏美 *Hiromi Honda*

藤本 穰 *Minoru Fujimoto*

仲 哲治 *Tetsuji Naka*

Key words

線維化, TGF- β , Smad2, 線維芽細胞

Summary

肺線維症は進行性かつ難治性の疾患であり、病態の解明と新たな治療法の開発が望まれている。病的線維化の重要な機序の1つはTGF- β シグナルの異常による線維芽細胞の過剰な活性化であると考えられている。近年、TGF- β シグナルの新たな調節因子としてleucine-rich α -2 glycoprotein (LRG)が報告され、各種疾患における役割の検討が進んでいる。我々は、新規バイオマーカー探索を目的として行ったプロテオーム解析から関節リウ

マチや潰瘍性大腸炎などの疾患活動性マーカーとしてLRGを見出し、以後LRGが腫瘍の増殖、血管新生、T細胞の分化など様々な局面においてTGF- β の機能を調節することを明らかにしてきた。本稿では、組織の線維化におけるLRGの役割について、LRG欠損マウスで作製した肺線維症モデルの解析から得られた結果を基に概説する。

はじめに

Leucine-rich α -2 glycoprotein (LRG)は、免疫疾患の新規疾患活動性マーカー探索を目的として行ったプロテオーム解析により、関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) 患者の血清から同定された分子である¹⁾。LRGは肝細胞²⁾、好中球³⁾、マクロファージ⁴⁾など様々な細胞に発現しており、さらに炎症刺激を受けるとそれらの細胞か

らのLRG産生が亢進する。過去に我々は血清LRGがRAや潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) など、様々な炎症性疾患の患者で上昇することを報告しており¹⁾⁵⁾⁶⁾、LRGがこれらの疾患の疾患活動性を評価する血清マーカーとして有望であることを明らかにしてきた。

LRGはロイシンリッチリピートをもつ糖タンパク質で、分子量は約50kDaである。炎症時にinterleukin (IL)-6の

刺激によって肝臓で発現誘導される急性期タンパク質である²⁾という点では、既存の炎症マーカーであるCRPと類似している。しかし、TNF- α 、IL-1 β やIL-22などIL-6以外の各種炎症性サイトカインによって発現誘導されることや、RA患者の関節滑膜やUC患者の腸管上皮など局所で発現が認められることなど、LRGは既存のバイオマーカーと異なる特性をもつ。さらに気管支喘息患者では健常人と比較して喀痰