

肺線維症とオートファジー

Autophagy in the pathogenesis of pulmonary fibrosis

東京医科大学茨城医療センター内科(呼吸器)助教 菊池 亮太 *Ryota Kikuchi*

東京医科大学茨城医療センター内科(呼吸器)教授 青柴 和徹 *Kazutetsu Aoshiba*

Key words

小胞体ストレス, 酸化ストレス, 低酸素, ウイルス感染

Summary

特発性肺線維症(IPF)は、慢性進行性で、不可逆的な線維化による蜂巣肺を生じる予後不良の疾患である。近年の研究から、オートファジーの低下が肺線維症の病態を促進している可能性が示されている。本稿では、肺線

維症の病態修飾因子である小胞体ストレス、酸化ストレス、低酸素、ウイルス感染とオートファジーとの関連をまとめたうえで、肺線維症におけるオートファジーについての知見を解説する。

I 概要

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は、慢性進行性で、不可逆的な線維化による蜂巣肺を生じる予後不良の疾患である¹⁾。その原因は不明であるが、上皮細胞の傷害とそれに引き続く異常な肺の修復・治癒機転が主要な病態と考えられている²⁾。オートファジーはリソソームにおける自己細胞質成分の分解システムであるが、さまざまな疾患の病態に関与していることが知られている³⁾。呼吸器疾患においては、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)、IPF、呼吸器感染症、

肺癌などにおいてオートファジーの研究が行われているが、本稿では肺線維症の病態修飾因子である小胞体ストレス、酸化ストレス、低酸素、ウイルス感染とオートファジーとの関連をまとめたうえで、肺線維症におけるオートファジーについての知見を解説する。

II 小胞体ストレスとオートファジー

小胞体は、タンパク質の合成や修飾を行う細胞内小器官である。しかし、正常な高次構造に折り畳まれなかった異常タンパク質が小胞体に蓄積すると、変性タンパク質応答(unfolded

protein response; UPR)と呼ばれる小胞体ストレス応答が作動する⁴⁾。すなわち、タンパク質表面に露出した疎水性残基に小胞体シャペロンであるglucose-regulated protein 78(GRP78)が結合することにより、タンパク質の凝集、輸送、分泌が抑制される。その結果としてGRP78が欠乏すると、小胞体膜貫通型キナーゼであるendoplasmic reticulum-resident pancreatic eIF2 α kinase(PERK)が活性化し、eukaryotic translation initiation factor (eIF)2 α がリン酸化されることでタンパク質の合成が抑制される。さらに、小胞体膜貫通型転写因子であるactivating transcription factor(ATF)6や