

「家族性間質性肺炎の遺伝子変異と肺線維化」

大分大学呼吸器・感染症内科学講座 濡木真一

特発性間質性肺炎は、原因不明の肺線維化を来す疾患の総称である。全国で数万人の患者の存在が推定されており、その中で最も頻度の高い特発性肺線維症はきわめて予後が悪く、有効な治療法が確立されていない。特発性肺線維症の約5%は家族性であり、その原因として *SFTPC* 遺伝子の変異が注目されている。*SFTPC* 遺伝子によりコードされる SP-C は、II 型肺胞上皮細胞のみから産生される疎水性サーファクタントタンパク質である。*SFTPC* 遺伝子変異症例の中で最も頻度が高いのが、コドン 73 番目のイソロイシンがスレオニンへ置換された *SFTPC*^{I73T} である。

我々はタモキシフェン誘導性に SP-C^{I73T} タンパク質の発現が亢進し、自然に肺線維症を発症する *SFTPC*^{I73T} ノックインマウスの樹立に成功した。SP-C^{I73T} タンパク質は、II 型肺胞上皮細胞での通常の輸送・分泌経路を逸脱して細胞膜直下へ誤って輸送され、またタンパク質の切断異常が起こっていた。さらには II 型肺胞上皮細胞のマクロオートファジーの後期阻害が起こり、II 型肺胞上皮細胞内に腫大したタンパクデブリとミトコンドリアの蓄積を認めた。タモキシフェン誘導後に炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が亢進し、誘導 2 週間後に肺の炎症はピークに達していた。さらには II 型肺胞上皮細胞から TGF- β の産生が亢進し、誘導 6 週間後には病理学的に肺線維化を認め、肺のコラーゲンの発現が亢進していた。

従来の抗がん剤の副作用によるブレオマイシン肺線維症マウスモデルは、原因に即していない、肺線維化病変は一過性で自然軽快するなどの欠点のため、病態解析や抗線維化薬の開発に適切ではない部分があった。我々が開発した肺線維症マウスモデルはそれらの欠点を克服している。今後は同マウスモデルを用いて治療ターゲットを探索し、治療開発へつなげていく方針である。