



東北大学



報道機関各位

2013年10月11日
東北大学大学院医学系研究科

肺の機能維持に寄与する転写因子の同定 —遺伝子発現システムの破綻による肺胞蛋白症の発症—

【概要】

東北大学大学院医学系研究科 細胞生物学講座生物化学分野の五十嵐和彦教授と内科病態学講座呼吸器病態学分野の貫和敏博名誉教授の共同グループは、**肺の恒常性維持に必須の遺伝子発現システムを発見し、その異常が肺胞蛋白症の発症に関わることを見いだしました。**

人を含む多くの生物において、肺から空気中の酸素を取り込む機能を支えているのが、肺に存在する**肺胞サーファクタント**という物質です。しかし、この肺胞サーファクタントが過剰に溜まると、呼吸困難などを症状とする肺胞蛋白症という病気になります。研究グループは、肺胞サーファクタントの恒常性維持に関わる遺伝的システムを解明し、肺胞蛋白症の原因の一端を発見しました。

本研究は米国の医学専門誌 *Journal of Experimental Medicine* に掲載されます。

【研究内容】

肺は約3億個の小さな袋（肺胞^(注1)）からなり、約70 m²の表面積を有し、この肺胞から酸素は取り込まれます。肺胞には表面張力がかかり、そのままと潰れてしまいますが、肺胞サーファクタント^(注2)という物質で肺胞の表面が被われることで潰れないようになっています。肺胞サーファクタントは肺胞の上皮細胞から分泌され、肺胞の腔内に存在する貪食細胞（肺胞マクロファージ^(注3)）が分解することで、量が適切な範囲になるよう調節されています。肺胞蛋白症という病気では肺胞サーファクタントのバランスが崩れ、大量の肺胞サーファクタントが肺胞腔内に溜まり、呼吸不全を引き起こします（**図1**）。肺胞蛋白症は、主に肺胞マクロファージの異常により発症すると考えられていますが、その発症機構には多くの謎が残っていました。

転写因子^(注4) **Bach2** は免疫において必須の役割を有することが知られていま

す。Bach2 の遺伝子を欠損するマウスを作成したところ、正常に生まれ成長するものの、徐々に肺胞蛋白症を発症し、1 年程度で全て死んでしまうことが判明しました。さらに、Bach2 は肺胞マクロファージで働き、Bach2 が欠損した肺胞マクロファージでは、肺胞サーファクタントの成分である脂質の処理が特異的に低下していることが明らかになりました。**Bach2 が制御している遺伝子群の発現が乱れることで肺胞蛋白症が発症する**と考えられました。

肺は常に外気と接しており、生体防御の最前線であると言っても過言ではありません。マクロファージは免疫の要であり、分布する臓器ごとにさまざまに分化し、肺胞マクロファージも肺胞サーファクタントの処理や免疫など、特別な機能を持っています。しかしながら、肺胞マクロファージが特定の機能を獲得する仕組みはよく理解されていません。今回の発見は、**肺胞マクロファージで働く遺伝子ネットワークの制御因子を見つけた**ものです。これにより、**肺胞蛋白症の病因解明や新たな治療方法の開発が進むことが期待されます**。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、科学技術振興機構、東北大学医学系グローバル COE プログラム「Network Medicine 創生拠点」、武田科学振興財団により支援されました。

【用語説明】

注 1. **肺胞**：気管支の先が枝分かれした先端に存在する袋状の構造であり、1 層の肺胞上皮で被われている。肺胞上皮には酸素の取り込みを行う 1 型肺胞上皮と、サーファクタントの合成分泌を行う 2 型肺胞上皮がある。

注 2. **肺胞サーファクタント**：特定のタンパク質と脂質とが結合した物質であり、肺胞の表面張力に対して肺胞の虚脱を防ぐ物質。A, B, C, D の 4 種類がある。いずれも 2 型上皮細胞が合成・分泌する。

注 3. **マクロファージ**：別名・貪食細胞。外来性の細菌などの異物や死んだ細胞などを取り込み消化する細胞。活性化したマクロファージはサイトカインを分泌するとともに、B リンパ球や T リンパ球に抗原を提示するなど、免疫においても重要な役割を担う。さらに、肺胞マクロファージのように、分布する臓器に応じた特定の機能も発揮する。

注 4. **転写因子**：遺伝子の近傍に結合し、その遺伝子の発現（RNA への転写）を調節する一群のタンパク質。遺伝子のスイッチの本体。iPS 化に用いる 4 種類の遺伝子は、全て転写因子をコードすることからもその重要性がうかがえる。

【参考図】

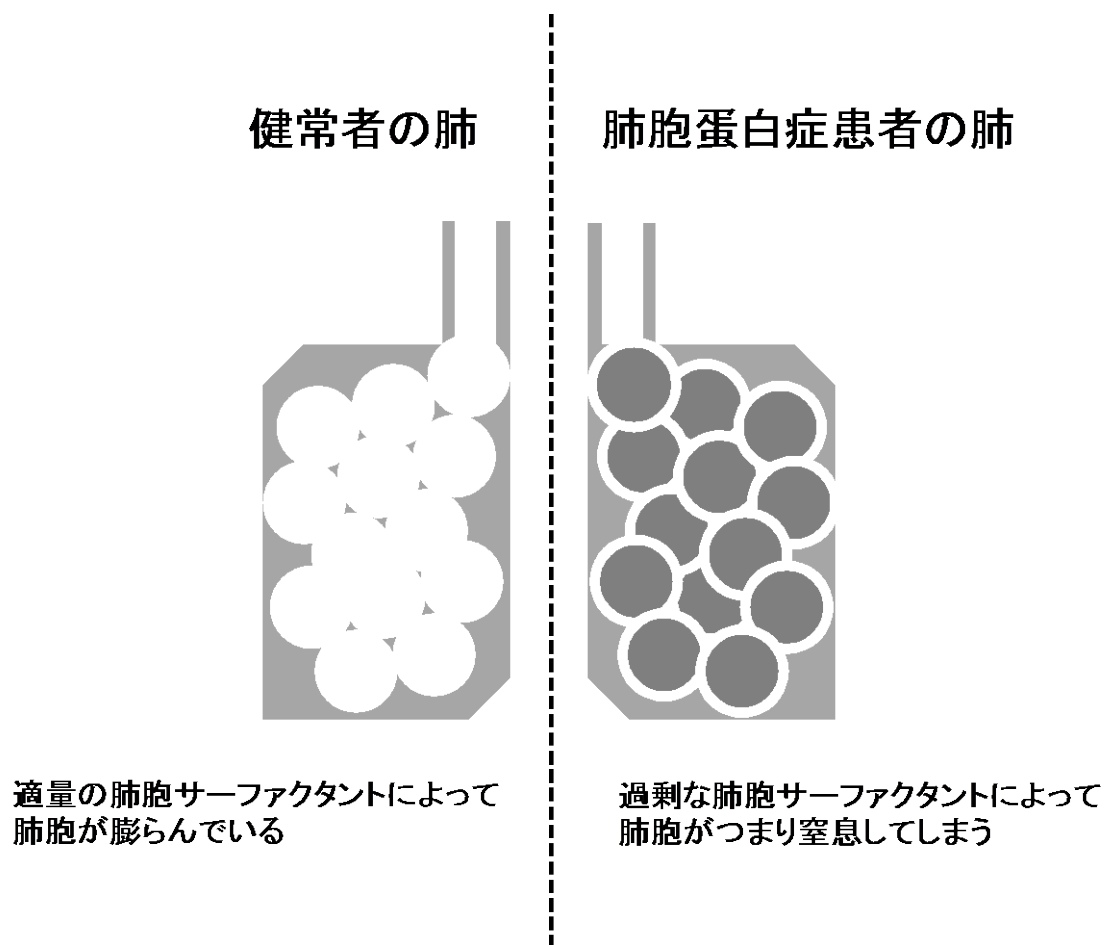


図 1. 肺胞蛋白症の概念図

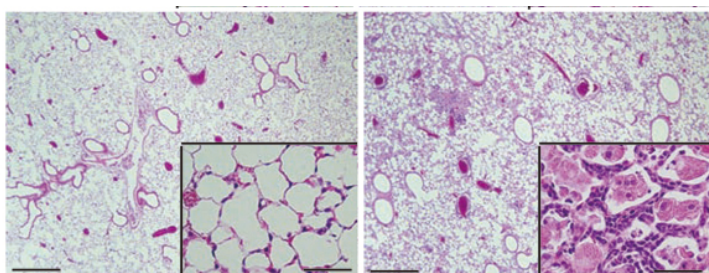


図 2. 生後 12 週マウスの肺の顕微鏡写真。左は野生型、右は **Bach2** 遺伝子破壊マウス。拡大像をはめ込みで示す。野生型ではきれいな肺胞構造を認めるのに対して、**Bach2** 遺伝子破壊マウスでは肺胞の上皮が厚くなり、空間が肺胞サーファクタントと肥大化したマクロファージで埋め尽くされつつある。

【論文題目】

Transcription repressor Bach2 is required for pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage function

「転写抑制因子 Bach2 は肺泡サーファクタントの恒常性と肺泡マクロファージ機能に必要とされる」

掲載誌：Journal of Experimental Medicine オンライン版

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科

細胞生物学講座生物化学分野

教授 五十嵐和彦

電話番号：022-717-7596

Eメール：igarashi@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号： 022-717-7891

ファックス： 022-717-8187

Eメール： hinada@med.tohoku.ac.jp