

コラーゲンの過剰産生を担う分子を新たに発見 ～決定的な治療法のない、線維化疾患の治療薬開発へ期待～

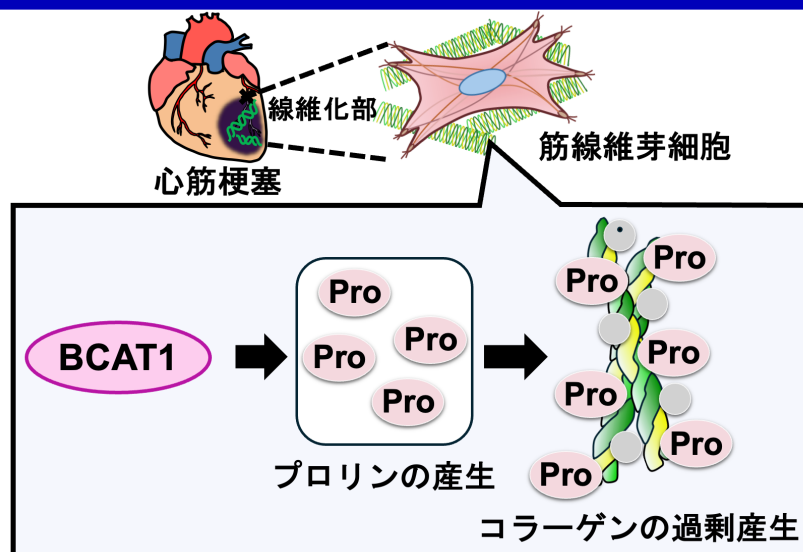
【本研究のポイント】

・臓器にコラーゲンが過剰に蓄積する「線維化」は、特発性肺線維症、心肥大、肝硬変、慢性腎不全、難治性がんなど、多くの病気に関与しますが、現在、決定的な治療薬はありません。

・線維化した臓器で筋線維芽細胞が産生するコラーゲンは、その構成アミノ酸の約 20% をプロリンが占めています。本研究では、コラーゲンの主材料となるプロリンの産生を促進する分子として BCAT1 (Branched chain amino acid transaminase 1) を同定しました。

・BCAT1 を欠損させたマウスや、BCAT1 の阻害剤を投与したマウスでは、線維化を誘導した心臓におけるプロリン量が減少し、それに伴ってコラーゲン量も低下しました。BCAT1 は新たな線維化治療法の開発のための標的分子になる可能性が考えられます。

コラーゲンの過剰産生を担う分子を新たに発見！



【研究概要】

名古屋大学環境医学研究所生体適応・防御研究部門・大学院医学系研究科疾患制御学の仲矢道雄教授らの研究グループは、九州大学薬学研究院の濱瀬健司教授、平井剛教授、徳島大学先端酵素学研究所の小迫英尊教授との共同研究で、線維化した心臓において、BCAT1 がコラーゲントタンパク質の主要な材料であるアミノ酸「プロリン」の産生を増やすことで、コラーゲントタンパク質の産生を促進することを発見しました。

コラーゲンは、さまざまな臓器に適度に存在し、臓器の形や弾力を保つために重要なタンパク質です。しかし、臓器に炎症が起こると、コラーゲンが必要以上に作られ、臓器にたまることがあります。この状態を「線維化^(*)」と呼びます。線維化が進むと臓器が硬くなり、本来の働きが損なわれ、病気はさらに悪化します。

線維化は、特発性肺線維症、心肥大、肝硬変、慢性腎不全、難治性がん(膵臓がんなど)など、さまざまな病気に関わっており、先進国における全死亡原因の約 45%に関係します。しかし現在のところ、線維化を改善する決定的な治療薬はありません。そのため、線維化が進む過程で重要な役割を果たすタンパク質を見つけ、それを標的とした新しい治療薬を開発することが期待されています。

本研究では、心臓の線維化時に BCAT1 というタンパク質がコラーゲントタンパク質のアミノ酸の約 20%をも占めるプロリンの産生を促進することで、コラーゲントタンパク質を増加させることを世界で初めて発見しました。BCAT1 は健康な心臓には存在せず、心臓の線維化の進行に伴って筋線維芽細胞^(*)に特異的に発現することも見出しました。

本研究は、BCAT1 を標的とした新たな線維化治療法の開発につながることを期待されます。

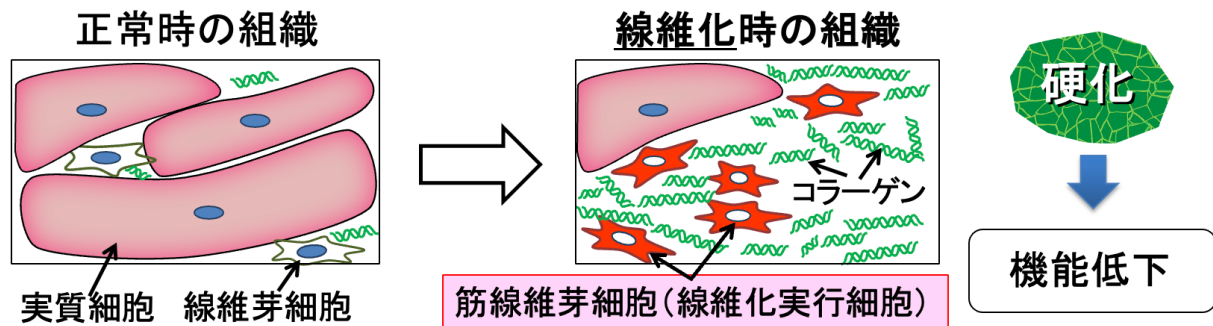
本研究成果は、2026 年 9 月 1 日付(日本時間 9 月 2 日午前 1 時)で『Journal of Clinical Investigation』に掲載されました。

1. 背景

コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質は、臓器や組織の形を保ち、適度な強さや弾力を与えるために欠かせない成分です。通常は必要な量だけ産生されていますが、病気や慢性的な炎症などによって過剰に作られることがあります。

こうしたタンパク質が臓器に過剰に蓄積すると、組織が硬くなり、本来の機能が低下します。この状態を「線維化」と呼びます。線維化は、特発性肺線維症、心肥大、肝硬変、慢性腎不全、さらには膵臓がんなどの難治性がんを含む、さまざまな病気で見られ、病気の進行や重症化に深く関わっています(図 1)。また、線維化は先進国における死亡原因の約 45%に関与すると報告されています。

しかし、現在のところ、線維化そのものを根本的に抑える決定的な治療薬はありません。そのため、線維化が起こる仕組みを明らかにし、その進行に重要な役割を果たすタンパク質を見つけることが、新たな治療法の開発につながると期待されています。



線維化は、様々な組織の病気に関与し、さらに先進国の全死亡原因の約45%に関与する (Nature 2020)



図 1. 線維化とは

2. 研究成果

心筋梗塞が起こると、傷ついた心臓を修復するためにコラーゲンが作られます。コラーゲンは傷口を補強するために必要ですが、過剰に蓄積すると心臓が硬くなる「線維化」を引き起こします。心臓の線維化が進行すると、心臓が十分に収縮・拡張できなくなり、心不全の発症や悪化につながります。しかし、心臓でコラーゲンが過剰に作られる仕組みには不明な点が多く、線維化そのものを効果的に抑える治療法も限られています。

本研究では、心筋梗塞後の心臓でコラーゲンを作る細胞に「BCAT1」という酵素が増加することを発見しました。BCAT1 は健康な心臓ではほとんど認められませんでした。心筋梗塞によって線維化が始まると、コラーゲンを大量に作る筋線維芽細胞に強く発現しました。また、心不全患者の心臓でも BCAT1 の発現が増加していました。

コラーゲンは、多数のアミノ酸がつながってできたタンパク質であり、その約 20%を「プロリン」というアミノ酸が占めています。研究グループは、BCAT1 が細胞内でプロリンを十分に作り出す仕組みを活性化し、コラーゲンの大量生産を支えていることを明らかにしました。すなわち BCAT1 は、線維化を起こす細胞に対して、コラーゲンを作るための「材料供給」を促進する役割を担っていると考えられます。

さらに、BCAT1 を持たないマウスでは、心筋梗塞後に心臓へ蓄積するコラーゲンが減少し、心機能の低下も軽減されました。加えて、通常のマウスに BCAT1 の働きを抑える薬剤を投与した場合にも、心臓線維化が抑制され、心機能の低下も軽減されました。この効果は心筋梗塞直後から投与した場合だけでなく、線維化が進み始めた時期から投与した場合にも確認されました。

以上の結果から、BCAT1 は心筋梗塞後の過剰なコラーゲン産生と心臓線維化を促進

する重要な分子であり、その働きを抑えることで心臓を線維化から守れる可能性が示されました。

3. 今後の展開

BCAT1 は健康な心臓ではほとんど認められず、線維化した心臓において筋線維芽細胞でのみ発現することから、正常な組織への影響を抑えながら、過剰なコラーゲン産生を選択的に抑制できる治療標的となる可能性があります。BCAT1 は線維化した肝臓でも増加していたことから、今後は肝臓をはじめ、さまざまな臓器の線維性疾患に応用できる新たな治療法の開発を目指します。

4. 支援・謝辞

本研究は、JSPS 科研費(JP26K02168、JP25K22523、JP23K27323)、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、高松宮妃癌研究基金、小野医学研究財団、蓬庵社、安田医学財団、コーセーコスメトロジー研究財団、AMED (JP23am0401003s0305 、 JP25gm6710018h0003 、 JP25fk0210127h0003、JP26gm6710018h0004)および JSPS 特別研究員奨励費(JP19J20083、JP21J11273、JP22J20790)、MNS 事業(I260029)の助成を受けたものです。

【用語説明】

*1)線維化: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内に過剰に蓄積し、臓器が硬くなった状態。

*2)筋線維芽細胞:臓器の損傷や炎症に応じて出現し、コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質を産生することで、組織の修復や線維化を担う細胞群。正常な臓器にはほとんど存在せず、組織が傷害を受けた際に、線維芽細胞をはじめとするさまざまな細胞が分化・活性化することで生じる。

【論文情報】

雑誌名:Journal of Clinical Investigation

論文タイトル:Branched chain amino acid transaminase 1-mediated pathway promotes proline-dependent collagen production in cardiac myofibroblasts

著者:Noburo Takizawa¹, Takanori Hironaka¹, Hayato Watanabe^{1, 2}, Haruna Suetsugu¹, Keisuke Yoshioka¹, Yuma Horii¹, Yuri Nagata³, Hiroaki Matoba⁴, Hidetaka Kosako⁵, Kenji Hamase³, Go Hirai⁴, Michio Nakaya^{1, 2}

¹Department of Disease Control, Graduate School of Pharmaceutical

Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

²Department of Disease Control, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

³Department of Drug Discovery and Evolution, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

⁴Department of Pharmaceutical Synthetic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

⁵Division of Cell Signaling, Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan.

DOI: [10.1172/JCI182216](https://doi.org/10.1172/JCI182216)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_260902en.pdf