

組織繊維化におけるコラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の役割と治療戦略  
Role of collagen-specific molecular chaperone HSP47 in the fibrosis of various organs

○永田 和宏<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京大再生研)

コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 は、小胞体に局在し、コラーゲンの正しいフォールディングに必須である。HSP47 をノックアウトしたマウスは、胎生 11.5 日で致死となり、このマウス胎児においては、I 型コラーゲンからなるコラーゲン繊維形成が異常になるとともに、IV 型コラーゲンの異常に伴って、基底膜形成に異常が観察される。HSP47 を破壊した繊維芽細胞や ES 細胞を用いた細胞レベルの実験から、HSP47 欠損細胞においてはコラーゲンの 3 本鎖形成に異常が生じ、分泌遅延、さらにプロテアーゼ感受性の昂進などのために細胞外におけるコラーゲンの蓄積が起こらないことが示唆された。このようなコラーゲン生合成における分子シャペロンとしての HSP47 の役割を紹介する。また、HSP47 は熱ショックで誘導される他に、構成的発現は常に基質であるコラーゲンの発現と共役し、コラーゲンを異常に合成・分泌する繊維化疾患においては HSP47 の合成量も異常に高くなっている。肝や腎・肺を初めとするさまざまな繊維化において HSP47 の発現は昂進しているが、HSP47 の発現をアンチセンス RNA などによって down-regulate すると繊維化が遅延するという結果を得ている。この点から HSP47 の発現を制御することは繊維化疾患の治療に貢献すると思われるが、遺伝子発現制御機構についても新たな転写調節因子とその役割についても議論したい。