

# 臓器線維症発症における単球系細胞の役割

柘 屋 正 浩

## Role of monocyte-derived cells in the development of organ fibrosis

Masahiro MASUYA

### Abstract

Fibrosis associated with chronic inflammation occurs in various organs, such as liver, lung, and kidney, and leads to organ failure and high mortality. However, effective treatment for fibrosis is still lacking. Both fibroblasts and monocyte-derived cells, including macrophages and fibrocytes, are thought to play a pivotal role in fibrosis. C-C chemokine receptor 2 (CCR2)-positive monocytes infiltrate the injured tissues, in which monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), one of the most important chemokine, is produced and released, and differentiate into macrophages and fibrocytes. Although a small part of fibrocytes can directly give rise to myofibroblasts in the presence of cytokines, including transforming growth factor- $\beta$  or interleukin 13, most of them stimulate resident fibroblasts to transform into myofibroblasts, which produce a large amount of extracellular matrix proteins, and indirectly induce the organ fibrosis. Blockade of CCR2/MCP-1 pathway inhibited not only infiltration of CCR2-positive monocytes into injured colon but also progression of colon fibrosis and tumorigenesis in colitis-associated cancer model. New treatments for fibrosis can be developed on the basis of crosstalk between monocyte-derived cells and resident fibroblasts.

**Key Words:** Fibrosis, CCR2/MCP-1, Monocyte, Fibrocyte

### はじめに

臓器の線維化（症）は慢性的な臓器障害の終末期の現象であり、不可逆的な機能不全状態であると長らく考えられてきた。クローン病、肺線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性腎疾患など多くの臓器の疾患が含まれる。そのため、先進諸国では、線維性疾患が死亡原因の45%に達するとの報告がなされ、また、線維化はがん発症の母地としても注目されている（Wynn, 2008）。しかしながら、世界的にも線維症治療薬として承認されたものは非常に少なく、その効果も十分とは言えない状況であることから、線維化の機序解明とそれに基づいた新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。本総説では、線維化（症）の発症に関わる細胞・

分子学的機序に関して概説し、これまで我々が取り組んできた単球由来細胞の末梢血から傷害部位への動員制御を介した線維症治療の可能性に関して解説する。

### 線維化とは

感染、自己免疫反応や機械的な傷害といった様々な刺激により組織が損傷を受けると、上皮細胞や内皮細胞は炎症性メディエーターを放出し、これに反応してまず好中球が動員される。その後マクロファージが動員され、傷害組織の残骸や死細胞などを貪食処理する（Wynn, 2008）。好中球やマクロファージもまたサイトカインやケモカインを分泌して傷害組織周囲への血管新生を促す。その後動員されたTリンパ球はイン

ターロイキン 13 (interleukin 13: IL-13) やトランスフォーミング増殖因子 (transforming growth factor- $\beta$ : TGF- $\beta$ ) を分泌してマクロファージや線維芽細胞を活性化する。また、傷害部位の細胞が同じ細胞の再生により置換され、その後結合組織が正常実質組織を置換して損傷は治癒する。しかし、炎症が長期間持続すると、炎症部位では成長因子、細胞融解酵素、血管増殖因子、線維化関連サイトカインや細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) などが持続的に産生されることから、進行性の組織再構築や正常組織構造の破壊が起き、ECM 中でもコラーゲンの過剰な沈着が進行し、やがて永続的な癒痕組織の形成つまり線維化に繋がる (Horowitz et al., 2019)。

組織へのコラーゲンの沈着は、その合成と分解のバランスにより調整されており、このバランスが正常な創傷治癒機転の鍵となる。コラーゲンの分解は好中球、マクロファージ、上皮細胞や筋線維芽細胞が産生する多くのマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase: MMP) とその阻害物質 (tissue inhibitors of metalloproteinases: TIMP) により制御されている。従って、線維化においてはコラーゲン、MMP、TIMP の量的バランスが重要である (Robert et al., 2016)。

慢性的な組織傷害と制御不能の創傷治癒機転が起これば、肝臓、肺臓、皮膚、腎臓といった全身の様々な臓器に線維化 (臓器線維症) が引き起こされ、肝不全、呼吸不全、腎不全などの臓器機能不全に陥って死亡することになる。

炎症が線維化の原因となることは確かであるが、近年の研究から炎症を制御する機序と線維化を制御する機序は必ずしも同一ではないと考えられるようになり、抗炎症療法のみでは線維化の抑制は不十分であり、線維化機序の詳細な解明およびそれに基づいた治療法の開発が求められている。

## 線維化に関与する細胞群

### (1) 線維芽細胞および筋線維芽細胞

線維芽細胞は広く間葉組織に存在する非造血、非上皮、非内皮細胞であり、ECM 産生を介した組織の恒常性維持と正常な組織修復反応において重要な役割を演じている。一方、様々な原因により引き起こされる慢性線維性疾患の発症にも大きく関与している。線維芽細胞の持続的な活性化とそれに伴う増殖により過剰な ECM の組織沈着が起き、再上皮化が抑制されることにより組織の線維化が進む。線維芽細胞は活性化すると I 型コラーゲンを大量に産生する  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 陽性の筋線維芽細胞に分化し、臓器線維化で

中心的な役割を演じることになる (Gabbiani, 2003)。

線維芽細胞は胎生期には間葉系細胞から発生するものの、成体においては肺、肝臓、腎臓の上皮細胞 (上皮間葉転換による) や骨髄由来の線維細胞も線維芽細胞の前駆細胞であるとの報告がなされている (Hinz et al., 2007)。

Bucala らは 1994 年に末梢血中に間葉系細胞のマーカーである collagen I を発現する血液細胞を発見し “線維細胞” と命名した (Bucala et al., 1994)。線維細胞は健常者の末梢血液細胞の 0.1-0.5% を占めるとされているが、組織の傷害が起きると増加するとともにケモカイン依存的に組織に侵入し、筋線維芽細胞に分化して組織の線維化に関与するとの報告がある一方、collagen I 産生線維芽細胞/筋線維芽細胞への骨髄由来線維細胞の関与は非常に限定的であるとの報告もある (Higashiyama et al., 2009)。

### (2) 単球/マクロファージ

単球/マクロファージは感染や組織傷害への初期免疫反応において、細菌や死細胞の貪食ならびに多くの成長因子、炎症性サイトカイン、ケモカインを産生・分泌することにより、創傷治癒や組織傷害への反応において重要な役割を演じる。正しく仕組まれた創傷治癒過程においては、マクロファージの働きにより傷害を引き起こした原因の除去や傷害組織構造の回復が完遂するが、この過程が乱れると病的線維化が引き起こされる。

近年、マクロファージの起源に関して多様性があることが明らかとなってきた。全てのマクロファージは骨髄由来の単球が組織に侵入後分化したものと考えられていたが、近年の研究から胎生期の卵黄嚢由来マクロファージ前駆細胞が侵入した組織局所で自己複製することにより維持される組織常在型マクロファージの存在が明らかとなった。ただ、臓器によって組織常在型マクロファージと骨髄由来マクロファージの比率が異なることも知られている (Schulz et al., 2012; Yona et al., 2013)。

また、2000 年に Mills らは M1, M2 マクロファージという概念を提唱した (Mills et al., 2000)。M1 マクロファージはインターフェロ- $\gamma$  やリポ多糖などの菌体成分により活性化 (classically activation) して炎症性サイトカインを分泌し、M2 マクロファージは IL-4 や IL-13 により誘導 (alternative activation) され抗炎症作用を有するが、この 2 つの状態は行き来すると考えられている。M1 マクロファージは急性炎症反応に、M2 マクロファージは慢性炎症下の組織線維化に関与する。この 2 種類のマクロファージは *in vitro* での機能に着目

した分類であり, *in vivo* ではこのようには分類できないマクロファージの存在も報告されている。

さらに最近では疾患の発症に関与するマクロファージのサブタイプが存在することが明らかとなり, 佐藤らはアレルギー型, メタボリックシンドローム型, そして線維症型マクロファージを同定している (Sato et al., 2010; Sato et al., 2013; Sato et al., 2017)。

### 線維化に関与するケミカルメディエーター

慢性炎症による上皮傷害で誘導される線維化反応は様々な炎症性ケミカルメディエーターにより制御されており, これには TGF- $\beta$ , angiotensin II (Ang II), MMP, TIMP などが含まれる (Wynn, 2008)。

#### (1) TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  は線維化を促進するサイトカインとしてよく知られており, 線維芽細胞の活性化や筋線維芽細胞への分化において重要な役割を果たし, I 型コラーゲンなどの ECM の遺伝子発現ならびに TIMP の産生を促進する (Biernacka et al., 2011)。

#### (2) Ang II

Ang II は renin-angiotensin-aldosterone 系の重要な成分であり, connective tissue growth factor のような線維化関連因子の発現を誘導して線維化に最も関連する。Ang II シグナルと TGF- $\beta$  シグナルの間の細胞間クロストークが共同して線維化に作用することも知られている (Schultz et al., 2002; Gao et al., 2009)。

#### (3) MMP/TIMP

様々な臓器に線維化は起きるが, それらに共通する所見は ECM の合成と分解のアンバランスである。MMP は ECM を分解する酵素であるが, その阻害物質が TIMP であり, MMP と TIMP の量的バランスの変化が ECM の分解に影響を及ぼすことになる。最近の研究では, 線維化消退初期にマクロファージを除去すると ECM 分解が遅れることから, マクロファージは特定の MMP (ヒトでは MMP-1 や MMP-8, マウスでは MMP-8 や MMP-13) を産生することにより ECM 分解を開始するのに必須であると報告されている (Duffield et al., 2005)。一方, 組織の傷害がなければ TIMP の過剰産生があっても線維化は起きないが, 慢性炎症による傷害下においては TIMP 産生が増加すると MMP の酵素活性が抑制されて線維化が進展する (Yoshiji et al., 2000)。

### 肝臓・膵臓の線維化モデル

我々はマウスモデルを用いて臓器線維化における血液細胞特に単球系細胞の関与を研究している。まず, 肝臓ならびに膵臓の線維化における単球系細胞の役割について触れたい。

これまで血液細胞は他の系列の細胞には分化できないと考えられていたが, 我々は enhanced green fluorescent protein (EGFP) トランスジェニックマウスから分離した 1 個の造血幹細胞を移植した放射線照射マウス (EGFP 骨髄キメラマウス) の解析により, 造血幹細胞に由来する血液細胞 (EGFP 陽性の細胞) が腎系球体メサンギウム細胞に分化しうることを報告した (Masuya et al., 2003)。このように血液細胞が遺伝子操作なしに他の系列の細胞に分化する能力 (可塑性) を有することが示唆された。

我々は, 移植 2ヶ月時点で高率に多系統の血球を再構築した EGFP 骨髄キメラマウスに四塩化炭素を投与して肝傷害を誘導した。この系では EGFP 陽性細胞を追跡することにより造血幹細胞に由来する細胞を同定することが可能であり, マウスの肝臓を観察すると, 多数の EGFP 陽性 CD45 陽性血液細胞とともに, 少数の EGFP 陽性 CD45 陰性非血液細胞の存在が確認された (Miyata et al., 2008)。その CD45 陰性細胞の表現型を詳細に検索すると, oil red O 染色陽性 (脂肪を含有) で, vimentin, glial fibrillary acidic protein (GFAP), a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) も発現していることが判明し, 肝星細胞であると考えられた。さらに collagen I や  $\alpha$ -SMA の発現を検討するとこれらも陽性であることが確認され, 造血幹細胞に由来する一部の血液細胞が筋線維芽細胞群に属する肝星細胞に分化して肝臓の線維化に関与している可能性が示唆された。

造血幹細胞に由来するどの細胞が肝星細胞に分化しうるのかを明らかにする目的で, 四塩化炭素で肝傷害を誘導したマウスに, EGFP トランスジェニックマウスの骨髄から分離した単球, 好中球, 好酸球, B リンパ球, T リンパ球をそれぞれ週 2 回計 4 回輸注し 2 日後にマウスの肝臓を採取して EGFP 陽性細胞の存在を検討した。いずれの細胞も肝臓内で検出されたが, 唯一, 単球を輸注したマウスの肝臓で EGFP 陽性 CD45 陰性細胞を確認できた。これらの細胞では vimentin, GFAP, ADAMTS13 の発現も確認され, 単球が肝星細胞の前駆細胞である可能性が示唆された (Masuya et al., 2011)。

次に, 単球はどのような機序で傷害臓器に侵入するのかについて検討した。炎症下においては様々なサイ

トカインやケモカインが産生され、炎症部位に細胞が動員されるが、ケモカイン monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) と Ang II も血液細胞を炎症部位に誘導することが知られている。そこで、骨髄から分離した Ly6C 陽性単球における MCP-1 の受容体 C-C chemokine receptor 2 (CCR2) と Ang II の受容体 Ang II type 1 receptor (AT1R) の発現を解析したところ、いずれの受容体も発現していたが、Ly6C 陽性単球は Ang II ではなく MCP-1 への走化性を示した。CCR2/MCP-1 経路を阻害することで Ly6C 陽性単球の MCP-1 への走化性が阻害されるかどうかを、MCP-1 の CCR2 への結合を阻害することが知られている降圧薬 AT1R blocker の irbesartan を用いて検討した。irbesartan を Ly6C 陽性単球の MCP-1 への走化実験系に添加すると、irbesartan の濃度依存性に走化性が抑制された。四塩化炭素傷害モデルでは肝臓に加えて脾臓でも星細胞の出現が認められていたので、irbesartan を投与して脾臓の観察を行った。irbesartan 投与群では非投与群と比較して、脾臓内の EGFP 陽性 CCR2 陽性マクロファージおよび EGFP 陽性脾星細胞 (CD45 陰性, vimentin, desmin, GFAP, procollagen I,  $\alpha$ -SMA 陽性) の数が有意に減少することを確認した (Ino et al., 2014) (図 1)。

このように四塩化炭素による傷害下で肝臓や脾臓から産生される MCP-1 は末梢血中の CCR2 陽性単球を傷

害部位に動員し、その後、臓器内に侵入した単球が F4/80 陽性マクロファージおよびコラーゲン産生に関与する星細胞に分化して臓器の線維化に関与する可能性が推測された。しかしながら、CCR2 陽性単球がどのような段階の細胞を経て星細胞になるのかは不明であった。

## 大腸線維化と発癌モデル

近年、潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患が世界的に増加傾向にある。治療法としてはステロイド、免疫抑制剤や生物学的製剤が使用され炎症のコントロールは可能となっているものの、長期の炎症が持続することによる線維化や癌化が問題となるケースが認められる。

線維化は様々な原因により惹起するが、共通の機序があると考えられる。前述のように末梢血中の CCR2 陽性単球が傷害部位に侵入して線維化に関与することが推測されるので、azoxymethane (AOM) /dextran sodium sulfate (DSS) による大腸炎関連大腸癌モデルを用いて、単球から線維芽細胞/筋線維芽細胞への分化機序について検討した。

単球の傷害部位への侵入に重要な CCR2 をノックアウト (KO) した CCR2<sup>RFP/RFP</sup> マウスの骨髄細胞を移植

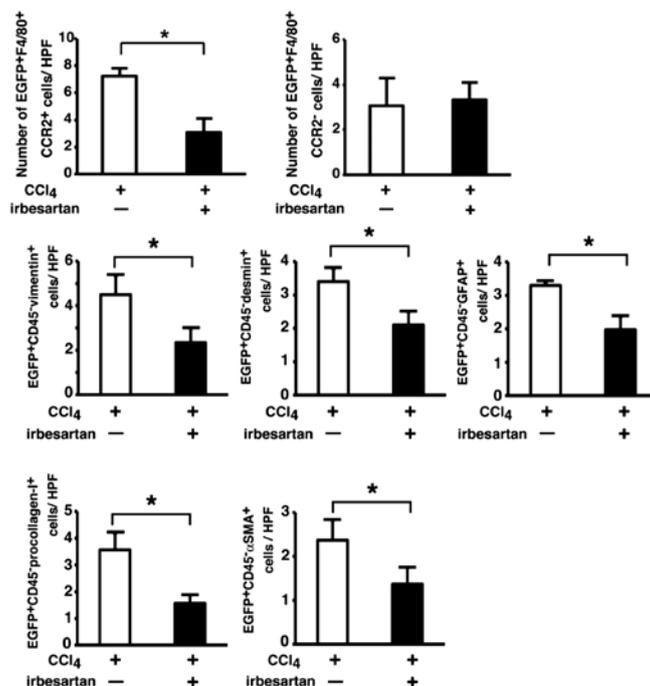


図 1. Angiotensin II type 1 receptor blocker (irbesartan) の傷害脾臓内 CCR2 陽性マクロファージと EGFP 陽性脾星細胞 Irbesartan 投与により、CCl4 による傷害脾臓内の CCR2 陽性マクロファージならびに EGFP 陽性 (血液細胞由来) 脾星細胞の数が有意に減少した。\*  $P < 0.05$  versus mice fed normal chow. HPF, high power field. (Ino K, et al: PLoS One 9: e84889, 2014 より引用)

して CCR2KO 骨髄キメラマウスを作成し、移植後 2ヶ月目に AOM を 1 回腹腔内投与後 3 サイクルの DSS 投与（1 週間飲水で DSS 投与 / 2 週間蒸留水投与が 1 サイクル）を行って大腸炎を誘導した。CCR2 を正常に発現する野生型 (WT) マウスの骨髄細胞を移植した CCR2WT 骨髄キメラマウスと比較して、CCR2KO 骨髄キメラマウスでは大腸粘膜固有層に CCR2 陽性単球を検出できず、CD45 陽性 collagen I 陽性線維細胞も半減して、線維化は有意に抑制された (図 2A)。また、EGFP トランスジェニックマウスの骨髄細胞を移植した EGFP 骨髄キメラマウスに AOM 投与後 DSS を 3 サイクル繰り返したところ、炎症大腸固有層に出現する EGFP 陽性 CD45 陽性 collagen I 陽性線維細胞は炎症を繰り返すたびに増加するものの、EGFP 陽性 CD45 陰性 collagen I 陽性線維芽細胞 / 筋線維芽細胞は極めて

少数しか検出されなかった。大腸の炎症が進んでも、マウス大腸に常在する線維芽細胞の総数には変化なかったが、大腸のコラーゲン産生は著明に増加し組織の線維化も認められた。以上の結果は、大腸の炎症によって産生された MCP-1 に対して CCR2 陽性単球が動員され、大腸粘膜固有層で線維細胞に分化するものの、直接、線維芽細胞 / 筋線維芽細胞に分化してコラーゲン産生を行うのではなく、大腸常在の線維芽細胞を活性化させてコラーゲンなどの ECM 産生を促し線維化を進めるのではないかと推測された (Kuroda et al., 2019)。

CCR2KO 骨髄キメラマウスでは CCR2WT 骨髄キメラマウスと比較して、大腸における *Coll1a1*, *Mmp1a*, *Mmp8*, *Mmp13*, *Tgfb1* 遺伝子の発現には変化がなかったが *Timp1* 遺伝子発現のみ有意に抑制されていた (図 2B, C)。線維細胞を含む CCR2 陽性単球系細胞が TIMP1 を産

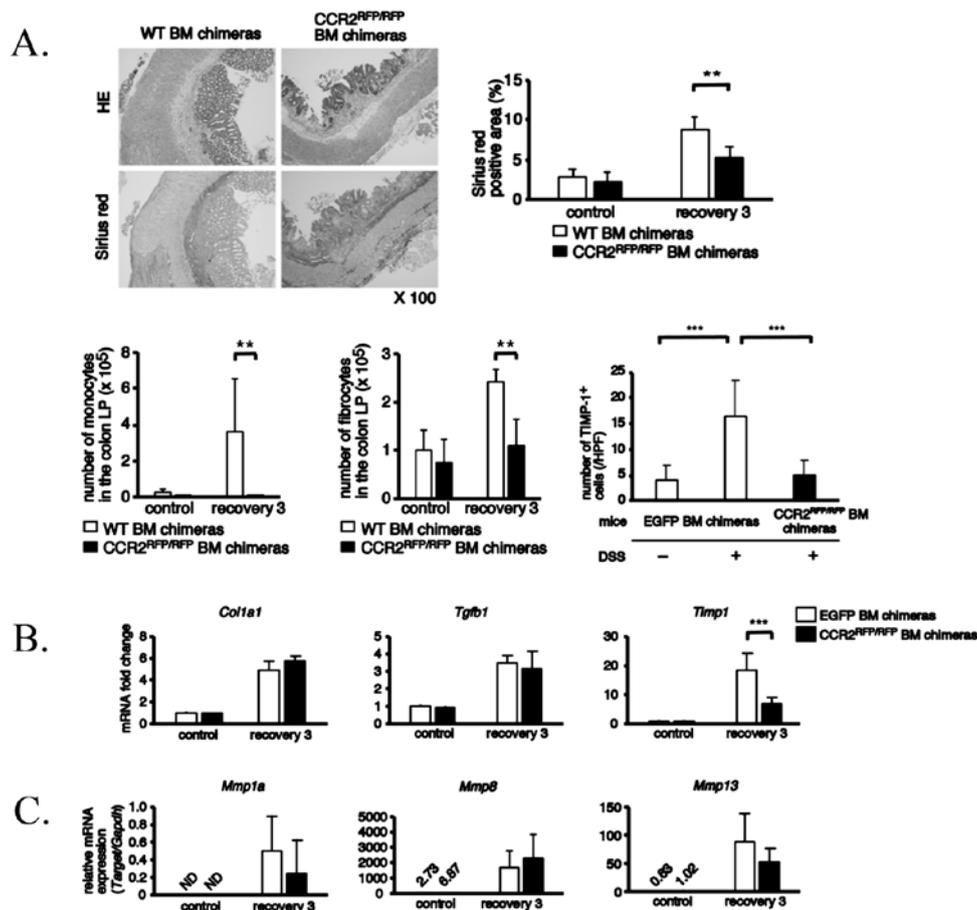


図 2. CCR2 陽性単球の大腸内侵入障害による TIMP-1 減少と大腸線維化抑制

(A) recovery 3 のマウス大腸組織の比較。CCR2KO 骨髄キメラマウスでは Sirius red 陽性の線維化領域、大腸粘膜下層 (LP) の単球・線維細胞・TIMP-1 陽性細胞の数が CCR2WT 骨髄キメラマウスより有意に少なかった。\*\*\* $P < 0.001$  versus CCR2WT bone marrow chimeric mice. LP, lamina propria; HPF, high power field.

(B) recovery 3 のマウス大腸組織における *Coll1a1*, *Tgfb1*, *Timp1* 遺伝子発現レベルの比較。CCR2KO 骨髄キメラマウスでは *Timp1* のみ CCR2WT 骨髄キメラマウスより有意に発現が低かった。\*\*\* $P < 0.001$  versus CCR2WT bone marrow chimeric mice.

(C) recovery 3 のマウス大腸組織における *Mmp1a*, *Mmp8*, *Mmp13* 遺伝子発現レベルの比較。いずれの遺伝子発現も両骨髄キメラマウスで差がなかった。(Kuroda N et al: Scientific Reports 9: 8568, 2019 より引用)

生しており、CCR2KO 骨髄キメラマウスでは CCR2 陽性単球由来細胞の減少により TIMP1 が減少し、そのために MMP 活性が増強して大腸組織で産生されたコラーゲンの分解が促進され線維化の抑制がみられたのではないかと推測された。

次に、AOM/DSS による大腸炎関連大腸癌モデルに irbesartan 投与を行った。irbesartan 投与群では非投与群に比して、大腸粘膜下層への CCR2 陽性単球由来細胞の侵入が著明に阻害され、線維化は有意に抑制された。さらに AOM/DSS 傷害後長期間観察すると直腸に腫瘍の形成が認められたが、irbesartan 投与群では非投与群に比して有意にその数が少なかった。irbesartan は大腸線維化のみならず大腸腫瘍形成も抑制することが確認された（未発表データ）。

## おわりに

線維症は様々な臓器でみられ、死に至る病態であるが、確立された治療法がないのが現状である。線維化の機序解明においては、関係する細胞群や様々なケミカルメディエーターの解析が重要である。我々は線維化に関連する細胞として単球に由来するマクロファージおよび線維細胞に焦点をあてて研究を進めている。

四塩化炭素による肝臓傷害モデルの解析を行っていた時点では、骨髄由来の CCR2 陽性単球が炎症下で MCP-1 を分泌する組織に侵入後に線維細胞に分化し、さらに TGF- $\beta$  や IL-13 などのサイトカインの作用で直接的に星細胞（一種の筋線維芽細胞）に分化してコラーゲンなどの ECM を産生・分泌し線維化を進めると考えていた。しかし、大腸炎モデルでのフローサイトメトリーによる詳細な CCR2 陽性単球の動態解析により、CCR2 陽性単球由来の線維細胞は組織常在筋線維芽細胞を刺激して筋線維芽細胞に分化させ間接的に ECM 産生・分泌を促進させているのではないかと考えるに至った。

Ozono らはマウス骨髄線維症モデルにおいて、Wang らや Abe らは熱傷や特発性肺線維症患者の末梢血線維細胞の解析において、線維細胞が組織常在筋線維芽細胞を刺激して線維化を促進させることを報告している（Wang et al., 2007; Abe et al., 2020; Ozono et al., 2020）。傷害組織に出現した線維細胞が直接的に線維芽細胞／筋線維芽細胞に分化するのか、間接的に組織常在の筋線維芽細胞を刺激するのかについては更なる研究を要するが、CCR2 陽性単球から分化した線維細胞が線維化に重要であることは疑う余地がない。以上の結果は、CCR2 陽性単球の傷害部位への動員および線維細胞への分化経路を標的にした治療法の開発が臓器線維症にとって有用である可能性を示唆している。

## 利益相反

本総説に関して申告すべき COI はない。

## 文 献

- Abe, S., Sato, S., Aono, Y., et al. (2020). Functional analysis of human fibrocytes derived from monocytes reveals their profibrotic phenotype through paracrine effects, *Journal of Medical Investigation*, 67(1.2), 102–112.
- Biernacka, A., Dobaczewski, M., Frangogiannis N.G. (2011). TGF- $\beta$  signaling in fibrosis, *Growth Factors*, 29(5), 196–202.
- Bucala, R., Spiegel, L.A., Chesney, J., et al. (1994). Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair, *Molecular Medicine*, 1(1), 71–81.
- Duffield, J.S., Forbes, S.J., Constandinou, C.M., et al. (2005). Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair, *Journal of Clinical Investigation*, 115(1): 56–65.
- Gabbiani, G. (2003). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases, *Journal of Pathology*, 200(4), 500–503.
- Gao, X., He, X., Luo, B., et al. (2009). Angiotensin II increases collagen I expression via transforming growth factor-beta1 and extracellular signal-regulated kinase in cardiac fibroblasts, *European Journal of Pharmacology*, 606(1-3), 115–120.
- Higashiyama, R., Moro, T., Nakao, S., et al. (2009). Negligible contribution of bone marrow-derived cells to collagen production during hepatic fibrogenesis in mice, *Gastroenterology*, 137(4), 1459–1466.
- Hinz, B., Phan, S.H., Thannickal, V.J., et al. (2007). The myofibroblast: one function, multiple origins, *American Journal of Pathology*, 170(6), 1807–1816.
- Horowitz, J.C., Thannickal, V.J. (2019). Mechanisms for the resolution of organ fibrosis, *Physiology*, 34(1), 43–55.
- Ino, K., Masuya, M., Tawara, I., et al. (2014). Monocytes infiltrate the pancreas via the MCP-1/CCR2 pathway and differentiate into stellate cells, *PLoS One*, 9(1), e84889.
- Kuroda, N., Masuya, M., Tawara, I., et al. (2019). Infiltrating CCR2<sup>+</sup> monocytes and their progenies, fibrocytes, contribute to colon fibrosis by inhibiting collagen degradation through the production of TIMP-1, *Scientific Reports*, 9(1), 8568.
- Masuya, M., Drake, C.J., Fleming, P.A., et al. (2003). Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells, *Blood*, 101(6), 2215–2218.
- Masuya, M., Nakamura, S., Yukimoto, H., et al. (2011). Ly6C<sup>+</sup> monocytes are extrahepatic precursors of hepatic stellate cells

- in the injured liver of mice, *Experimental Hematology*, 39(9), 934–946.
- Mills, C.D., Kincaid, K., Alt, J.M., et al. (2000). M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm, *Journal of Immunology*, 164(12), 6166–6173.
- Miyata, E., Masuya, M., Yoshida, S., et al. (2008). Hematopoietic origin of hepatic stellate cells in the adult liver, *Blood*, 111(4), 2427–2435.
- Ozono, Y., Shide, K., Kameda, T., et al. (2020). Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in Jak2V617F-induced primary myelofibrosis mice, *Leukemia*, doi: 10.1038/s41375-020-0880-3.
- Robert, S., Gicquel, T., Victoni, T., et al. (2016). Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis, *Bioscience Reports*, 36 (4), e00360.
- Satoh, T., Takeuchi, O., Vandenbon, A., et al. (2010). The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection, *Nature Immunology*, 11(10), 936–944.
- Satoh, T., Kidoya, H., Naito, H., et al. (2013). Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages, *Nature*, 495(7442), 524–528.
- Satoh, T., Nakagawa, K., Sugihara, F., et al. (2017). Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis, *Nature*, 541(7635), 96–101.
- Schultz, J.E.J., Witt, S.A., Glascock, B.J., et al. (2002). TGF- $\beta$ 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II, *Journal of Clinical Investigation*, 109(6), 787–796.
- Schulz, C., Perdiguero, E.G., Chorro, L., et al. (2012). A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells, *Science*, 336(6077), 86–90.
- Wang, J.F., Jiao, H., Stewart, T.L., et al. (2007). Fibrocytes from burn patients regulate the activities of fibroblasts, *Wound Repair and Regeneration*, 15(1), 113–121.
- Wynn, T.A. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis, *Journal of Pathology*, 214(2), 199–210.
- Yona, S., Kim, K.W., Wolf, Y., et al. (2013). Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis, *Immunity*, 38(1), 79–91.
- Yoshiji, H., Kuriyama, S., Miyamoto, Y., et al. (2000). Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic mouse model, *Hepatology*, 32(6), 1248–1254.

## 要 旨

慢性炎症に伴い発生する線維化は肝臓、肺臓、腎臓など多くの臓器で認められ、最終的に不可逆的な機能不全に陥って死に至る。しかしながら線維症治療法は十分ではない。線維化において重要な役割を演じるのが線維芽細胞と単球由来細胞である。炎症部位では MCP-1 などのケモカインが産生され、そこに CCR2 陽性単球が侵入しマクロファージや線維細胞に分化する。線維細胞の一部は TGF- $\beta$  や IL-13 などのサイトカインにより筋線維芽細胞に分化しうるが、多くは組織に常在する線維芽細胞を刺激して筋線維芽細胞に分化させ大量の細胞外マトリックスを産生させることにより線維化を誘導する。大腸炎関連大腸癌モデルマウスにおいて CCR2/MCP-1 経路の阻害により CCR2 陽性単球の傷害部位への侵入が抑制され、大腸線維化ならびに腫瘍形成が有意に抑制された。このような単球系細胞と常在線維芽細胞とのクロストークに着目した新規線維化治療の開発が期待される。

キーワード：線維化, CCR2/MCP-1 経路, 単球, 線維細胞

