

線維芽細胞をめぐる最新の知見

中 村 桂 一 郎

久留米大学医学部解剖学講座顕微解剖・生体形成部門

キーワード：線維芽細胞，細胞ネットワーク，ギャップ結合，結合組織，機能形態学

気が付けばいつもそばにいる。電顕で組織を観察しているとよくそう感じる。組織学の教科書を開けば「結合組織中の主たる細胞成分であって、膠原線維産生を行う」と記載されている。線維芽細胞はそのような細胞である。細い突起を3次的に広範囲に拡げており、細胞体はまばらであるため切片ではあまり目立たない。しかしいたるところで小さい突起あるいは微細な細胞片に遭遇する。結合組織にはもちろんのこと、上皮組織直下や筋組織、そして時には神経組織中にも分布している。電顕的には、扁平・不規則な大小の突起をもち、基底膜がなく、カベオラが豊富、さらに隣接する細胞間でギャップ結合や機械的接着によりお互い連結していることなどを特徴とする。また、このような連結故“histoskeleton”ともいべき組織・臓器の枠組みを構築していることが指摘されている^{1,2)}。しかしながら、一口に線維芽細胞といっても、その中には様々な細胞種が含まれる。1990年消化管運動ペースメーカーである線維芽細胞様細胞（ICC）を観察していたKomuro²⁾は線維芽細胞および線維芽細胞類似細胞の再評価が必要であることを提唱した。最近では組織常在マクロファージ、さらに組織幹細胞との関係も報告され、組織学領域ばかりでなく、病理、そして臨床研究においても線維芽細胞の機能や由来が注目を集めている。たとえば創傷治癒部位にみられる筋線維芽細胞の果たす役割とその由来³⁾や肺、肝臓、腎臓等における線維化病変とその治療のための標的として⁴⁾である。また、癌転移との関わり⁵⁾や再生医療分野において脚光を浴びているiPSがもともとヒト皮膚線維芽細胞から作製されたこと⁶⁾も記憶に新しい。

本特集では立場の異なる5名の方々に執筆をお願いした。古家氏は小腸絨毛の上皮直下において細胞性網状構造を構築し、間質を包み込んでいる線維芽細胞について、その形態と機能の多様性について解説していただいた。特に、ここの線維芽細胞における同種または異種の細胞間のATPを介したシグナル伝達機構についての考察が興味深い。藤原氏は、いくつかの段階的な実験系により、正常の組織内に分布する組織常在性線維芽細胞が血管新生の場において血管内皮細胞へ分化することを明確に示し、線維芽細胞が血管壁細胞に分化するという潜在能力をもつことを証明しておられる。伊奈氏は腎線維化における線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化転換について、細胞種特異的なアクチン線維の構成分子種転換と

いう観点から論じていただいた。腎線維症という病態における線維芽細胞から筋線維芽細胞細胞への分化転換についての古典的解釈、さらに細胞増殖因子とその細胞内シグナル伝達機構、そしてその阻害薬の効果について新しい知見を解説された。西田氏は角膜の線維芽細胞（角膜実質細胞）について、正常での組織・細胞構築等の形態的特徴と透明性などの特殊性、さらに感染症等に起因する炎症における角膜実質細胞について病態との関連において総合的に解説していただいた。角膜の線維芽細胞についての著者らのグループによる多くの研究の裏付けから、正常のみならず炎症という病態におけるダイナミックな役割の新しい解釈を明快に展開していただき、一見おとなしくみえる線維芽細胞の凶暴な一面を示されている。これらの研究に基づき、新たな治療法の開発が実現されつつある。石井氏は、がん組織中にみられる線維芽細胞に注目し、それらの細胞のがん組織における機能や形態、分布パターンの意義、由来、そして動員機構について論じていただいた。洗練された実験系により、線維芽細胞と癌細胞の相互関係を明らかにし、これまで想像されることのなかった線維芽細胞のがん組織におけるアクティブな様相とそれに基づく論理が明確に展開されている。

神経細胞の再生など、これまでの医学・生物学的常識が次々と書き換えられている今日、これまで線維芽細胞あるいは線維芽細胞類似細胞という呼称で一纏めにされがちであった一群の細胞が見なおされ、想像を超えた働き的一端が垣間見られるようになった。本特集がさらなる発展の基盤となることを期待したい。

文 献

- 1) Fujita, H., Tatsumi, H., Ban, T. and Tamura, S.: *Cell Tissue Res.*, 244, 63–67 (1986)
- 2) Komuro, T.: *Anat Embryol.*, 182, 103–120 (1990)
- 3) Abu El-Asrar, A.M., Struyf, S., Van Damme, J. and Geboes, K.: *Br. J. Ophthalmol.*, 92, 699–704 (2008)
- 4) Sato, Y., Murase, K., Kato, J., Kobune, M., Sato, T., Kawano, Y., Takimoto, R., Takada, K., Miyanishi, K., Matsunaga, T., Takayama T. and Niitsu, Y.: *Nat. Biotechnol.*, 26, 431–442 (2008)
- 5) Karnoub, A.E., Dash, A.B., Vo, A.P., Sullivan, A., Brooks, M.W., Bell, G.W., Richardson, A.L., Polyak, K., Tubo, R. and Weinberg, R.A.: *Nature*, 449, 557–563 (2007)
- 6) Takahashi, K. and Yamanaka, S.: *Cell*, 126, 663–676 (2006)