

NEWS RELEASE

細菌がつくる物質が臓器線維症を進行させる新たな仕組みを解明

—肺・腎臓・肝臓など、さまざまな臓器線維症に共通する新たな治療標的として期待—

ポイント

- 肺線維症患者の肺から、細菌由来因子「corisin(コリシン)」の遺伝子配列を特定し、コリシンがヒトの肺内に実際に存在することを配列レベルで明らかにしました。
- コリシンを体内で発現するマウスは自然に肺線維症を発症し、さらなる肺傷害によって線維化が著しく悪化し、生存率も低下しました。
- コリシンは、細胞内のタンパク質品質管理システムを乱し、細胞老化、細胞死、上皮間葉転換を引き起こすことを見出しました。
- 線維症は肺、腎臓、肝臓、心臓など全身のさまざまな臓器に起こり、先進国では死亡原因の約 45%に関与すると報告されています。本研究で明らかになった仕組みは、肺だけでなく、さまざまな臓器に共通する線維症の病態解明と、新たな治療法の開発につながることで期待されます。

【概要】

このたび、三重大学大学院医学系研究科呼吸器内科学の藤本源准教授、小林哲教授、同免疫学講座の安間太郎教授、ガバザコリナ特任講師、戸田雅昭特任准教授、ガバザエステバン特任教授らの研究グループは、細菌由来因子「corisin(コリシン)」がヒトの肺線維症患者の肺内に存在し、肺上皮細胞を傷害して肺線維症を直接促進することを明らかにしました。

研究グループは、肺線維症患者から採取した気管支肺胞洗浄液を解析し、コリシンに相当する DNA 配列を特定しました。さらに、肺線維症患者の気管支肺胞洗浄液にはコリシンが多く含まれ肺上皮細胞を死滅させる作用があるのに対し、気管支肺胞洗浄液からコリシンを除去するとその作用が大きく低下することを確認しました。

また、コリシンを細胞内で発現させると強い細胞傷害が起こり、さらにコリシンを体内で持続的に発現するマウスは自然に肺線維症を発症することを明らかにしました。このマウスにさらなる肺傷害を加えると、肺線維化が著しく悪化し、生存率も大きく低下しました（図1）。

さらに、コリシンは細胞内のタンパク質の品質管理を担う「プロテアソーム(注1)」システムに異常を引き起こし、細胞老化、アポトーシス(注2)、上皮間葉転換(注3)という複数の病的変化を同時に誘導することが分かりました（図2）。

これらの成果は、細菌がつくる物質が肺の細胞を直接傷つけ、肺線維症を引き起こし、悪化させるという新たな病気の仕組みを示すものです。将来的には、コリシンやその作用を阻害することで、肺線維症だけでなく、腎臓や肝臓を含むさまざまな臓器の線維症に対する新たな治療法の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、国際科学誌『Nature Communications』誌に令和 8 年 8 月 18 日付で掲載されました。

Corisin を過剰に発現したマウスでは、肺線維化が進行し、生存率大きく低下

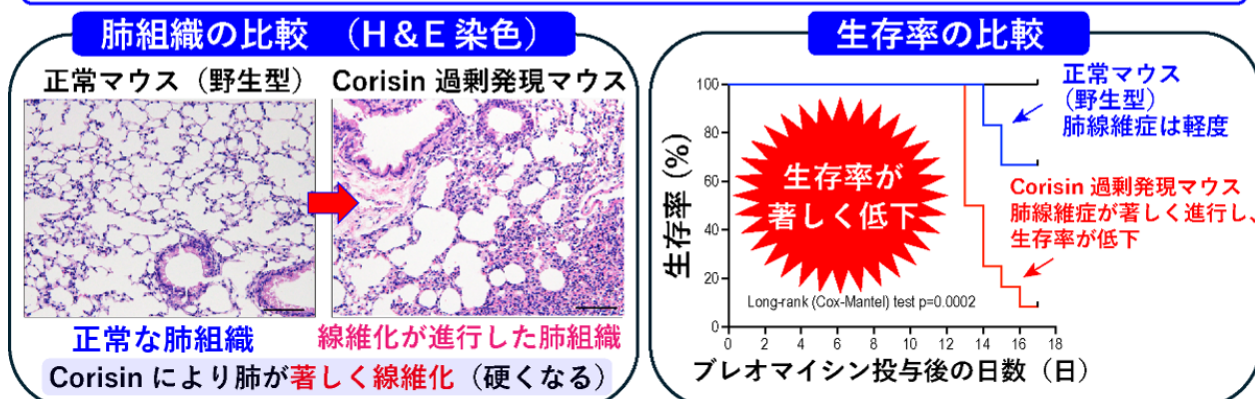


図1 腸内細菌由来因子「corisin」が肺線維症を著しく悪化させることを説明

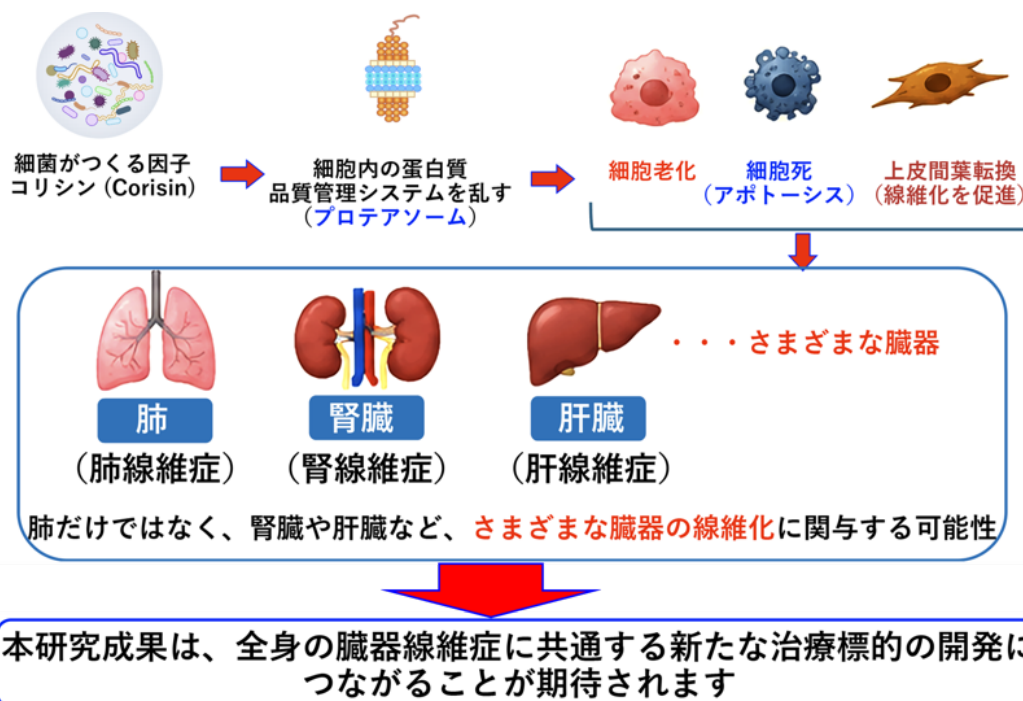


図2 「corisin」は蛋白質品質管理システムを乱して線維化を引き起こす

【背景】

肺、腎臓、肝臓、心臓などでは、慢性的な炎症や傷害が続くと、正常な組織が徐々に硬くなる「線維症」が進行します。線維症が進むと臓器本来の機能が失われ、肺線維症、慢性腎臓病、肝硬変、心不全など、生命を脅かすさまざまな難治性疾患につながります。

線維症は全身のさまざまな臓器に共通して起こる重要な病態であり、先進国では死亡原因の約 45%に関与すると報告されています。これは、先進国における死亡のほぼ半数に、何らかの形で線維症が関わっていることを示す非常に大きな数字です。しかし、なぜ線維症が始まり、どのように進行するのかについては、いまだ不明な点が多く、病気の進行を根本から止める治療法は十分に確立されていません。

研究グループはこれまでに、細菌が産生する物質「コリシン」を発見し、この物質が肺線維症 (Nature Communications, 2020, 2022) や腎線維症 (Nature Communications, 2025) などの病態に

関与する可能性を報告してきました。しかし、これまでの研究では、患者検体中のコリシンは主に抗体を用いて検出しており、ヒト肺線維症患者の肺内に存在するコリシン関連配列を直接特定することはできていませんでした。また、従来の細胞・動物実験では主として人工的に合成したコリシンを使用していたため、実際に細胞内で産生されたコリシンがどれほど強い病原性を示すのか、また、生体内で持続的に存在することで肺線維症を直接引き起こすのかは明らかではありませんでした。

【研究内容】

本研究では、まず肺線維症患者から採取した気管支肺胞洗浄液を解析し、コリシンに相当する DNA 配列を特定しました。これにより、コリシン関連配列がヒト肺線維症患者の肺内に存在することを、配列レベルで明らかにしました。

さらに、肺線維症患者から採取した気管支肺胞洗浄液にはコリシンが多く含まれており肺胞上皮細胞の細胞死を誘導する作用があるのに対し、抗体を用いてコリシンを除去するとその細胞死誘導作用が大きく低下しました。これは、患者の肺内に存在するコリシンが、実際に肺上皮細胞を傷害する活性を持つことを示す重要な結果です。

次に、コリシンを細胞内で直接発現させる実験系を構築したところ、非常に強いアポトーシス（細胞死）誘導作用を示すことが明らかになりました。さらに、コリシンを体内で持続的に発現するマウスでは、外部から肺線維化を誘導する薬剤を投与しなくても、自然に進行性の肺線維症が発症しました。また、このマウスに肺線維化を誘導する薬剤であるブレオマイシンを投与すると、通常マウスと比較して肺線維化が著しく悪化し、生存率も大きく低下しました(図1)。

その分子メカニズムを明らかにするため、コリシンがどのヒトタンパク質と相互作用するかを網羅的に解析しました。その結果、コリシンは、細胞内で不要になったタンパク質を適切に処理し、タンパク質の品質を維持する「ユビキチン・プロテアソームシステム」に関係する多数のタンパク質と相互作用することが分かりました(図2)。さらに、シングルセル RNA シーケンス解析(注4)により、コリシンが肺上皮細胞に細胞老化、アポトーシス（細胞死）、上皮間葉転換という複数の病的変化を誘導することが明らかになりました。つまり、コリシンは一つの経路だけを介して作用するのではなく、肺の細胞を守るタンパク質の品質管理システムを乱し、細胞を老化させ、死に至らせ、さらに線維化を促進する状態へと変化させることで、肺線維症を進行させることが示されました(図2)。

これらの成果は、細菌由来因子コリシンが肺上皮細胞を直接傷害し、肺線維症を発症・進行させる病原因子であることを、患者検体、培養細胞、遺伝子解析、シングルセル解析、そして動物モデルという複数の異なる方法によって示したものです。

【今後の展望】

本研究により、細菌がつくる物質が肺の細胞内に入り込み、細胞のタンパク質品質管理システムを乱すことで、細胞老化や細胞死を引き起こし、肺線維症を進行させるという新たな病気の仕組みが明らかになりました。

この発見の重要性は、肺だけにとどまらない可能性があります。線維症は、肺、腎臓、肝臓、心臓など多くの臓器に共通する病態です(図2)。研究グループはこれまでに、コリシンが腎線維症にも関与することを報告しており、今回明らかになった仕組みが、さまざまな臓器線維症に共通する新たな病態メカニズムである可能性があります。

また、細胞老化は、線維症だけでなく、加齢に伴うさまざまな疾患にも深く関係しています。このため、コリシンと細胞老化との関係をさらに解明することで、加齢性疾患の新たな理解や治療法の開発につながる可能性もあります。

今後は、コリシンそのものを中和する治療法や、コリシンによって引き起こされる細胞傷害を阻止する治療法の開発を進めることで、肺線維症をはじめ、さまざまな臓器線維症に対する新たな治療戦略の実現を目指します。

【謝辞】

本研究成果は日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業(研究課題名『細菌叢由来ペプチドを標的とした特発性肺線維症の革新的治療法の開発』)、日本医療研究開発機構(AMED)創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム BINDS(JP25ama121010)、科学技術振興機構(JST)創発的研究支援事業(JPMJFR2216)、JSPS 科研費(JP25K02659, JP25K11803, JP23K07651, JP24K11341)、武田科学振興財団、MSD 生命科学財団(当時)、日本イーライリリーイノベーション研究助成、テルモ生命科学振興財団、大和証券財団の支援を受けて実施されました。

【論文情報】

掲載誌: Nature Communications

掲載日: 2026年8月18日

タイトル: Corisin Induces Proteostasis Stress to Drive Epithelial Injury and Pulmonary Fibrosis

著者: Hajime Fujimoto, Taro Yasuma*, Corina N. D' Alessandro-Gabazza, Masaaki Toda, Kota Nishihama, Atsuro Takeshita, Valeria Fridman D' Alessandro, Atsushi Tomaru, Haruko Saiki, Tomohito Okano, Yurie Kogue, Tomoko Anoh, Manal A B Alhawsawi, Ahmed M Abdel-Hamid, Brian Imai, Christopher J Fields, Jessica Teofanovic, Kyle Leistikow, Ryoichi Ono, Tetsuya Nosaka, Hidetoshi Yamazaki, Daishi Yamakawa, Yasuko K. Bando, Fuminori Sugihara, Junichi Kikuta, Kensuke Kataoka, Yasuhiro Kondoh, Tomohisa Sakaue, Hiroyuki Takeda, Yutaka Yano, Osamu Hataji, Isaac Cann*, Tetsu Kobayashi, and Esteban C. Gabazza*.
(* corresponding author)

【用語解説】

(注1)プロテアソーム … 細胞内で不要になったり傷ついたりしたタンパク質を分解・処理する「タンパク質のリサイクル装置」です。細胞の健康を保つために欠かせない仕組みであり、その働きが乱れると細胞老化や細胞死、さまざまな病気の発症につながる事が知られています。

(注2)アポトーシス … 細胞が自らの役割を終えたときや異常が生じたときに、自ら死ぬ仕組み。この仕組みが過剰になると、臓器の機能低下や病気の進行につながります。

(注3)上皮間葉転換 … 正常な上皮細胞が性質を変え、移動しやすく線維化を促進する細胞へ変化する現象。発生や組織修復に重要な仕組みですが、過剰に起こると線維症の進展に関与すると考えられています。

(注4)シングルセル RNA シーケンス解析 … 一つ一つの細胞でどの遺伝子が働いているかを調べる解析手法です。多数の細胞を個別に解析することで、それぞれの細胞の状態や働きの違いを詳しく調べることができます。

<研究に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講座

小林 哲(こばやし てつ)

E-mail: ktetsu@med.mie-u.ac.jp

TEL:059-231-5017/070-2248-2678

三重大学大学院医学系研究科 免疫学講座

安間 太郎(やすま たろう)

E-mail: t-yasuma0630@med.mie-u.ac.jp

TEL:059-231-5225 / 070-2248-2787

<報道に関するお問合せ>

三重大学企画総務部総務チーム 広報・渉外室

E-mail: koho@ab.mie-u.ac.jp

TEL:059-231-9794 FAX:059-231-9000