

報道関係各位

2024年7月29日
東京医科大学

心筋由来の細胞外小胞が持つ抗線維化作用の発見
～細胞外小胞を用いた心臓線維化に対する新規治療法の開発に向けて～

【概要】

東京医科大学（学長：林 由起子／東京都新宿区）医学総合研究所未来医療研究センター分子細胞治療研究部門の落谷孝広 特任教授、Marta Prieto-Vila 助教（特任）（現 客員研究員）、村中麻生 客員研究員及び吉岡祐亮 講師は、分化した心筋細胞由来の細胞外小胞（Extracellular vesicles: EVs）が心臓の線維化を改善することを明らかにし、心筋細胞由来EVs が線維化を中心とした心筋障害の新規治療薬となりうる可能性を示しました。本研究結果は、2024年6月28日に、Journal of Extracellular Vesicles 誌（IF 16.0）に掲載されました。

【本研究のポイント】

- ・ 成体心筋細胞は長期培養が困難で EVs の総回収量が少なくなるため、研究を行うのが困難でありましたが、低分子化合物を用いて心筋細胞の長期培養法を確立することで、大量の EVs を回収可能にしました。
- ・ 心筋細胞由来の EVs には複数の抗炎症作用または抗線維化作用を有するマイクロ RNA が含まれていました。
- ・ 高血圧マウスモデルにおいて、心筋由来 EVs を投与することで心臓の繊維化が改善し、心機能の回復が認められました。

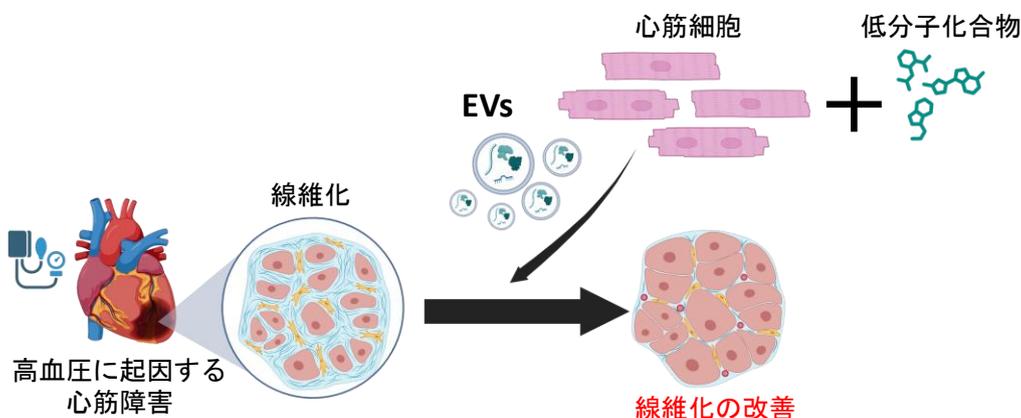


図 1. 成体心筋細胞由来の EVs による心機能の回復

【研究の背景】

日本の死因の第1位は悪性新生物（がん）ですが、世界では死因の第1位は虚血性心疾患です。心疾患には心不全や虚血性心疾患、心筋炎など、いくつか種類がありますが、多くの心疾患において、心臓の線維化が認められます。心筋の線維化はコラーゲンや細胞外マトリックス（ECM）が細胞外に過剰に蓄積する過程で、心臓を硬化させ、心機能の低下をもたらしますので、線維化の抑制は臨床的に重要です。しかし、一度、線維化を起こしてしまうと、線維化を元の状態に戻すような治療法や薬剤は、現状ありません。

細胞外小胞（Extracellular vesicles: EVs）は、ほぼ全ての細胞が分泌する脂質二重膜構造を有するナノメートルサイズの微粒子です。EVsには、タンパク質や mRNA、マイクロ RNA などの機能性分子が含まれており、EVs は細胞間で受け渡されることで、コミュニケーションツールとしての役割を担っています。われわれの生体内では、EVs を介して多くの生理現象が制御されており、EVs が様々な恒常性の維持に関与することが知られています。一方で、近年では、間葉系幹細胞などの特定の細胞が分泌する EVs が抗炎症作用などを示すことから、再生医療の分野を中心に EVs を基盤とした治療用製剤の開発が盛んに行われています。

そこで、今回の研究では、心筋細胞が分泌する EVs は心筋の恒常性維持に関与する生理機能や抗線維化作用を有していると考え、心筋細胞由来 EVs が線維化に対する治療薬となりうるかどうかを検証しました。

【本研究で得られた結果・知見】

EVs を大量に得るために、ROCK 阻害剤を用いた成体由来心筋細胞の長期培養法を確立しました。遺伝子導入を伴わない成体心筋細胞を 120 日以上培養したのは世界初の報告です。この培養法によって、心筋細胞由来の EVs を大量に得ることができたため、EVs に含まれるマイクロ RNA を網羅的に調べました。その結果、EVs には心筋細胞特異的なマイクロ RNA や抗炎症作用または抗線維化作用を有するマイクロ RNA が多く含まれていることを明らかにしました。心筋細胞由来の EVs の治療効果を検証するため、TGF β によって活性化されたヒト心臓線維芽細胞に EVs を添加すると、線維芽細胞の活性化マーカーと ECM の蓄積が減少しました。次に、アンジオテンシン投与による高血圧を誘発したマウスは心臓の線維化が認められるため、このモデルマウスを用いて心筋細胞由来の EVs の治療効果を検証しました。心筋に直接投与した EVs は心臓の線維化面積を減少させ、血管新生を誘導し、心機能の改善へと繋がりました（図 2）。また、これら治療効果には EVs に含まれている複数種類のマイクロ RNA が寄与していることも見出しました。本研究の成果は心臓の線維化に対する新規治療法へ繋がる可能性を示しています。

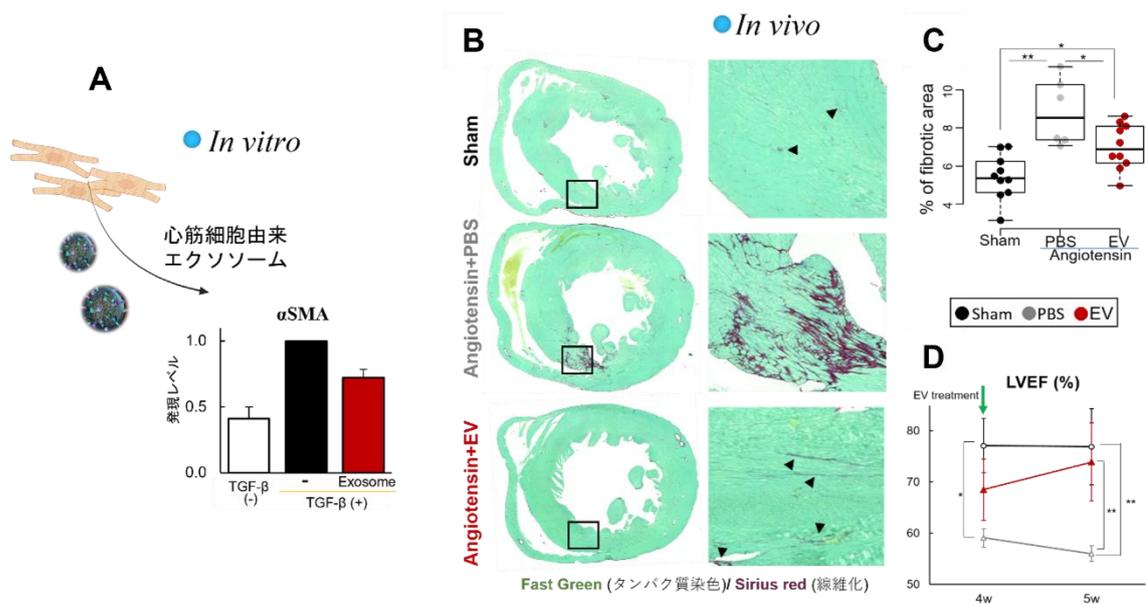


図 2.

- (A) 活性化線維芽細胞に EV を添加すると、線維芽細胞活性化マーカー α SMA の発現が減少した。
- (B,C) 高血圧モデルマウスにおいて、EVs の心筋投与により、線維化領域の縮小が認められた。
- (D) 高血圧モデルマウスにおいて、EVs の心筋投与により、左室駆出率 (LVEF) の改善が認められた。

【今後の研究展開および波及効果】

本研究は、EVs が持つ線維化に対する治療効果を示すことができました。今後は、これら知見を活かして、臨床応用に向けて、心筋細胞由来の EVs の大量調製方法の確立や EVs の安全性の確認を行います。現在、治療法が確立されていない心臓の繊維化に対する治療法として社会実装を目指しつつ、心臓に限らず、他の臓器の線維化に対する EV 治療法の開発も目指します。

【掲載誌名・DOI】

掲載誌名：Journal of extracellular vesicles (JEV)

DOI：10.1002/jev2.12461

【論文タイトル】

Adult cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis

【心筋細胞由来の成人 EVs による心臓線維症の治療】

【著者】

Marta Prieto-Vila¹, Yusuke Yoshioka¹, Naoya Kuriyama^{1,2}, Akihiko Okamura^{1,3}, Yusuke Yamamoto⁴, Asao Muranaka¹, Takahiro Ochiya^{1*}. (*：責任著者)

- ¹ Department of Molecular and Cellular Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan.
² Department of Vascular Surgery, Asahikawa Medical University, Hokkaido, Japan.
³ Department of Cardiovascular Medicine, Nara Medical University, Nara, Japan.
⁴ Laboratory of Integrative Oncology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan.

【主な競争的研究資金】

Grant-in-Aid for JSPS Fellows (20F20112) from the Japan Society for the Promotion of Science to MP-V.

The grant JP21fk0108575 from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) to MP-V

○研究内容に関するお問い合わせ先

東京医科大学 医学総合研究所 未来医療研究センター 分子細胞治療研究部門

特任教授 落谷 孝広

TEL : 03-3342-6111 (病院代表)

E-mail : tochiya@tokyo-med.ac.jp

○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL : 03-3351-6141 (大学代表)

E-mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp

大学 HP : <https://www.tokyo-med.ac.jp/>