

岡山大学、小児拡張型心筋症に対する細胞治療法の仕組みを解明

岡山大学病院新医療研究開発センター再生医療部の王英正教授と同大学病院小児科の平井健太医師らは、拡張型心筋症ブタモデルならびに小児拡張型心筋症1)症例に対して、心臓内幹細胞を移植することで、心不全に陥った心臓機能が回復することを見出しました。特に、移植する細胞内から分泌される細胞外小胞のうち、miR-146a-5p というマイクロ RNA が抗炎症作用を直接働かせることで、障害を受けた心臓組織が線維化することを防ぎ、かつ、治療効果の予測法にもつながることを明らかにしました。

拡張型心筋症はもっとも多い小児心筋症疾患であり、臨床診断後 5 年以内における心不全死や心臓移植を回避できる頻度は約 50~60%と極めて予後不良な心臓病です。臓器移植の他に、細胞移植も期待されている治療法の一つですが、有用な大型動物実験モデルがなく、研究開発があまり進んでいないのが現状です。

研究成果

心臓表面を走る冠動脈内に 100~300 ミクロンの微粒子を注入することで、心臓全体の動きが著しく低下した拡張型心筋症ブタモデル 40 頭を作成することに世界で初めて成功しました。心臓内幹細胞を移植する際に、従来の冠動脈血流を一時的に遮断する方法(stop-flow technique)ではなく、より安全性が高い冠血流を遮断しない移植法(non stop-flow technique)を採用しました。冠動脈内に幹細胞を注入することで、低下した心臓機能は著しく改善し、病理組織学的に心筋や血管細胞の新生とともに障害を受けた組織の線維化領域が著明に減少することを確認しました。移植したブタの心臓内幹細胞を詳細に解析すると、細胞外小胞が分泌されており、6 種類の心筋保護および血管新生に関わる重要なマイクロ RNA が含まれていることを明らかにしました(図 1 上)。

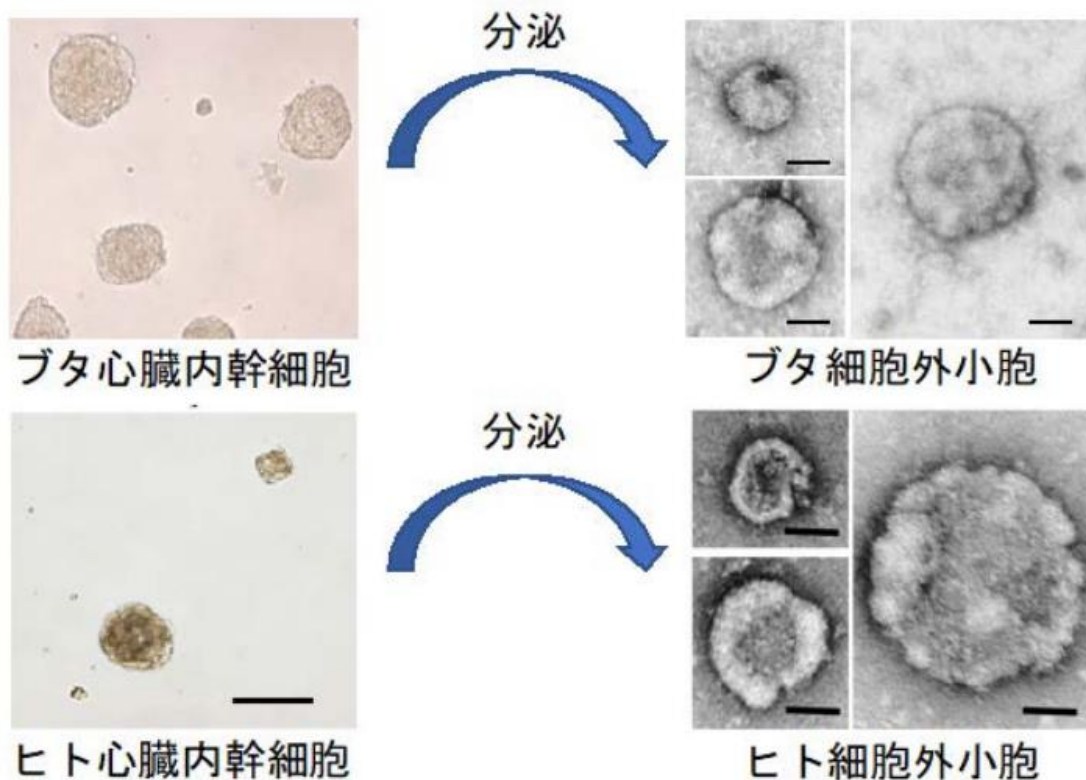


図1 細胞外小胞は抗炎症作用を持つ様々なマイクロ RNA を含み、心臓内幹細胞から分泌される

また、臨床研究において、通常心臓ポンプ機能 65%以上が正常とされる心臓機能が40%以下に低下した小児拡張型心筋症連続 5 症例に対して、患者さん本人由来の心臓内幹細胞を純化し大量培養した後、自家幹細胞移植を実施しました。1 症例において有害事象は認められたものの、全 5 症例とも安全に移植を実施でき、かつ治療有効性を示唆する結果を得ることができました。本臨床研究は、心臓内幹細胞を用いた小児拡張型心筋症に対する細胞移植法としては世界初の報告です。

さらに、ブタモデルで検出された 6 種類のマイクロ RNA は、患者さん由来の心臓内幹細胞における細胞外小胞において、いずれも豊富に存在していることを確認しました(図 1 下)。特に、miR146a-5p の発現量は、移植を受けた患者さんの心臓機能の回復度との間に明確な相関関係が存在していることを明らかにしました。この臨床的事象は、ヒトの心筋細胞に miR-146a-5p を実験的に導入することで 3 つの重要な炎症性サイトカインの産生を阻害し、心筋細胞死や組織線維化を強く抑制できたことで確認しております。

この研究成果により、心臓内幹細胞移植の保険適応を目指した第 2 相治験へと展開させることが可能となり、心臓移植しか救命法がない重篤な小児拡張型心筋症に対して、新たな医療法として提供できる技術開発および実施体制の整備を進めていきます。

名詞解釈

1. 小児拡張型心筋症

心臓筋肉の収縮力が悪くなることで、心臓の壁が薄くかつ心室内腔が大きく拡張する病気です。その原因の約 50～70%は未だ特定されておらず、病理組織所見では心筋細胞の変性や線維化を認めます。家族性に発症した症例のうち、一部において細胞骨格蛋白の遺伝子異常が報告されていますが、一般的なウイルス性感冒がきっかけとなり、心臓に炎症が進むことで発症することもあります。臨床症状として、不整脈や心不全、突然死することもあり、特に乳幼児や若年者ほど予後が悪く、小児慢性特定疾病の対象とされています。

論文情報

タイトル Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilatedcardiomyopathy

雑誌 Science Translational Medicine

DOI 10.1126/scitranslmed.abb3336

論文名:

日本語リリース

http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id789.html