



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 2 年 12 月 7 日

岡 山 大 学

**報道解禁：令和 2 年 12 月 10 日（木）午前 4 時（新聞は 10 日朝刊より）**

### **小児拡張型心筋症に対する細胞治療法の仕組みを解明 ～臨床研究で安全性確認にも成功～**

#### ◆発表のポイント

- ・ 拡張型心筋症ブタモデルの作成法を確立し、40 頭に対して心臓内幹細胞<sup>1)</sup>を冠動脈内に投与することで、細胞移植に関する技術的安全性と治療有効性を確認しました。
- ・ 5 症例の小児拡張型心筋症<sup>2)</sup>に対して自家幹細胞を移植し、臨床上的安全性を確立しました。
- ・ 移植する幹細胞から分泌される細胞外小胞が心臓内での抗炎症作用を発揮し、組織線維化を抑制することで心臓機能が回復することを見出しました。

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<sup>3)</sup>のうち、miR-146a-5p というマイクロ RNA<sup>4)</sup>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。これらの研究成果は、米国東部標準時間 12 月 9 日 14 時（日本時間 10 日 4 時）、米国科学誌「*Science Translational Medicine*」の Research Article として掲載されました。

重篤な小児拡張型心筋症は日本国内での心臓移植適応症例の約 75% 以上を占め、臓器提供者不足が深刻な我が国では、革新的な治療法の開発と早期の臨床実用化が強く望まれております。本研究成果により、保険適応を目指した第 2 相治験<sup>5)</sup>への発展が期待されました。

#### ◆研究者からのひとこと

心臓移植を必要とする小児拡張型心筋症で苦しむ患者さんに向けて、新たな治療法を提供できるよう、今後は臨床実用化のための治験を進めていく予定です。



王英正教授



平井健太医師

王英正教授をはじめ、ご指導いただいた諸先生方に深謝いたします。今後も基礎と臨床をつなぐ研究を続けていきたいです。

## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

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。

#### <研究成果の内容>

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)。

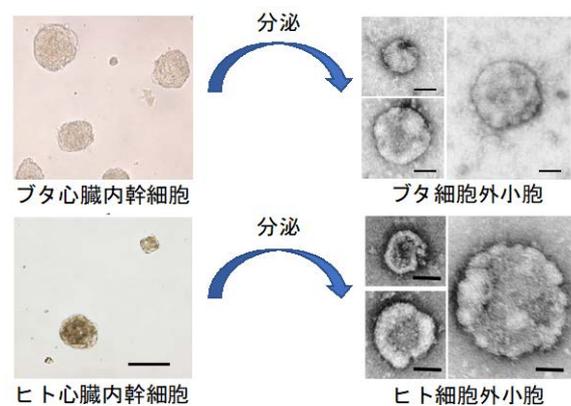


図1. 細胞外小胞は抗炎症作用を持つ様々なマイクロRNAを含み、心臓内幹細胞から分泌される。

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、miR-146a-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。

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、miR-146a-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。

#### <社会的な意義>

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。



## PRESS RELEASE

### ■論文情報

論文名： Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy

邦題名「心臓内幹細胞由来の細胞外小胞による小児拡張型心筋症の組織修復」

掲載紙： *Science Translational Medicine*

著者： Kenta Hirai, Daiki Ousaka, Yosuke Fukushima, Maiko Kondo, Takahiro Eitoku, Yusuke Shigemitsu, Mayuko Hara, Kenji Baba, Tatsuo Iwasaki, Shingo Kasahara, Shinichi Ohtsuki, Hidemasa Oh

DOI： 10.1126/scitranslmed.abb3336

### ■研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構・再生医療実用化研究事業（16bk0104052h0001, 17bk0104052h0002, 18bk0104052h0003）ならびに文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金（19H03738）の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

#### 1. 心臓内幹細胞

心臓組織の間質内に存在する前駆細胞であり、心筋や血管細胞に分化できる能力を持っています。米国では心筋梗塞、ジストロフィー心筋症、肺高血圧症、重篤な新型コロナウイルス感染症などで治験が実施されており、本院においても左心低形成症候群を含むさまざまな小児単心室症疾患に対する細胞移植の第 1/2 相臨床研究で安全性および治療有効性を報告しています。

#### 2. 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。

#### 3. 細胞外小胞

エクソソームとも呼ばれ、大きさは 30～100nm といわれています。多くのタンパク質、RNA（リボ核酸）やマイクロ RNA を含んでいますが、内容は細胞の種類によって大きく異なります。細胞が小胞を放出することで細胞間のコミュニケーションを媒介し、免疫応答をはじめさまざまな生命現象や疾患の進行に関与することが知られています。



## PRESS RELEASE

### 4. マイクロ RNA

21～25 塩基の一本鎖 RNA で構成されており、遺伝子の転写後発現調節に関わります。哺乳類で 2,500 種類以上発見されており、心血管疾患、神経変性疾患、慢性炎症疾患、がんや精神疾患の発症や進行など生命現象との間には非常に密接な関係が成り立っています。

### 5. 第 2 相治験

治療有効性をより詳細に検討するのが主目的の治験であり、無作為割り付けによって、移植する 12 症例と対照比較となる 12 症例の非移植群で比較評価します。岡山大学病院において、医師主導治験として合計 24 症例に対して登録実施し、治験実施終了後、契約企業より薬事法承認申請していく予定です。

#### <お問い合わせ>

岡山大学病院 新医療研究開発センター再生医療部

教授 王 英正

(電話番号) 086-235-6506 (FAX) 086-235-6505



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。