

造血幹細胞移植後の慢性 GVHD による線維化の新治療法を開発

～筋線維芽細胞内の HSP47 を標的にコラーゲン産生を抑制～

ポイント

- ・同種造血幹細胞移植の重大な合併症である慢性 GVHD において、皮膚の線維化病変に、線維化の原因となる HSP47 を発現する筋線維芽細胞が集積していることを発見。
- ・HSP47 を特異的に阻害する VA-lip HSP47 siRNA を移植後に投与すると、慢性 GVHD の線維化が改善。
- ・免疫抑制などの副作用を伴わずに線維化を選択的に抑制できる、画期的な治療法として期待される。

概要

北海道大学大学院医学研究院の豊嶋崇徳教授らの研究グループは、白血病などの治療に用いられる造血幹細胞^{*1}移植^{*2}の合併症である慢性移植片対宿主病 (GVHD)^{*3}の線維化^{*4}病変で、筋線維芽細胞^{*5}内の HSP47 という分子が重要な役割を果たしていることを発見しました。

慢性 GVHD による線維化病変は治療が難しく、治療法の確立が待たれています。筋線維芽細胞の HSP47 は線維化の原因として知られますが、この HSP47 を特異的に阻害する HSP47siRNA 含有ビタミン A 結合リポソーム (VA-lip HSP47 siRNA) を静脈内投与すると、筋線維芽細胞に選択的に取り込まれて、HSP47 の発現を抑制できました。HSP47 の発現が抑制されると、線維化病変でコラーゲン産生が抑えられ、線維化が改善しました。

本治療法は、皮膚や唾液腺など異なる組織の線維化を改善し、様々な臓器の線維化の治療に応用できることが予想されます。本治療法は、これまでステロイド剤や免疫抑制剤など副作用の強い治療薬が使われてきた慢性 GVHD の線維化病変に対する、有効で安全な新規治療法となる可能性が示されました。

なお、本研究成果は、2018年3月29日(木)公開の Blood 誌に掲載されました。

【背景】

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病などの治療を目指せる重要な治療法です。しかし、同種造血幹細胞移植後の慢性 GVHD は、皮膚・涙腺・唾液腺・口腔粘膜・肺・肝臓など、全身の様々な臓器を侵します。特に慢性 GVHD による線維化病変は治療が効きにくく、患者の命に関わるのみならず生活の質を著しく悪化させます。移植の成功のためには慢性 GVHD の予防や治療が不可欠ですが、慢性 GVHD の治療法は、ステロイド剤や免疫抑制剤など副作用の強いものが中心です。また、線維化病変はこれらの治療が効きにくいこともしばしばあります。そのため、慢性 GVHD の線維化病変に対する新しい治療法の開発が待たれていました。

線維化病変において、筋線維芽細胞は大量のコラーゲンを産生し、重要な役割を果たします。筋線維芽細胞がコラーゲンを産生する際には、筋線維芽細胞内の HSP47 という分子が、コラーゲンの元となる前駆体を集めて束にする働きを担っています。HSP47 が正常に働かないと、コラーゲンの構

造が異常となり、細胞に蓄積して筋線維芽細胞が細胞死を起こしてしまいます。近年、この HSP47 を標的とした線維化治療薬の開発が進んでいます。特に本研究で使用した VA-lip HSP47 siRNA は、筋線維芽細胞がビタミン A を取り込む作用を利用して、HSP47 を阻害する薬剤 (siRNA) を筋線維芽細胞に選択的に取り込ませることができます。

本研究では、マウスの慢性 GVHD モデルを用いて、慢性 GVHD の線維化病変で VA-lip HSP47 siRNA が筋線維芽細胞の HSP47 を阻害して、線維化を抑制できるか検討しました。

【研究手法】

マウスを用いてヒトの造血幹細胞移植を模した移植を行い、慢性 GVHD を引き起こして、皮膚や唾液腺の線維化を発症させました。また、健康なマウスに線維化惹起物質であるブレオマイシンを皮下注射することで、直径 1cm 程度の皮膚線維化を発症させました。これらのマウスに VA-lip HSP47 siRNA を投与し、皮膚や唾液腺の組織学的検討を行うとともに、皮膚の厚さやコラーゲン量を測定することで、線維化の評価を行いました。

【研究成果】

慢性 GVHD を発症したマウスでは、真皮がコラーゲン沈着のために厚くなり、線維化が生じていました。線維化を生じた皮膚では、HSP47 陽性の筋線維芽細胞が増加し、HSP47 が慢性 GVHD で重要な役割を果たしていることが予想されました。次に、ブレオマイシンにより、1cm 程度の部位に皮膚線維化を発症したマウスに、蛍光標識した VA-lip HSP47 siRNA を投与したところ、VA-lip HSP47 siRNA は線維化した皮膚のみに集積し、正常の皮膚には認められませんでした。こうした結果から、VA-lip HSP47 siRNA は線維化病変の HSP47 を阻害するものの、正常組織のコラーゲン産生には影響しないことが示唆され、副作用を起こしにくいことが予想されました。

慢性 GVHD による皮膚線維化が発症したマウスに VA-lip HSP47 siRNA を投与したところ、線維化病変での HSP47 の発現が抑制され、線維化の改善が見られました (図 1, 2)。同様の抗線維化作用は、慢性 GVHD で生じた唾液腺の線維化でも認められました。更に、VA-lip HSP47 siRNA は、移植後の全身的な免疫機能に対しては影響が少なく、副作用の比較的少ない治療法であることが示されました。

以上の結果より、VA-lip HSP47 siRNA は、これまで治療が困難であった慢性 GVHD の線維化病変に対して、安全、有効で画期的な治療方法となることが示されました。

【今後への期待】

今後は、本薬剤のヒトの慢性 GVHD に対する治療応用が期待されます。

論文情報

論文名	Vitamin A-coupled liposomes containing siRNA against HSP47 ameliorate skin fibrosis in chronic graft-versus-host disease (HSP47 siRNA 含有ビタミン A 結合リポソームは慢性移植片対宿主病の皮膚線維化を改善する)
著者名	山川知宏 ¹ , 大東寛幸 ¹ , 橋本大吾 ¹ , 早瀬英子 ¹ , 高橋秀一郎 ¹ , 宮崎美代乃 ² , 味吞憲二郎 ² , 小野澤真弘 ¹ , 新津洋司郎 ³ , 豊嶋崇徳 ¹ (¹ 北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室, ² 日東電工株式会社, ³ 北海道大学産学・地域協働推進機構フード&メディカルイノベーション推進本部)
雑誌名	Blood (血液学に関する国際科学誌)
DOI	10.1182/blood-2017-04-779934
公表日	2018年3月29日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室 教授 豊嶋崇徳（てしまたかのり）

T E L 011-706-7214 F A X 011-706-7823 メール teshima@med.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.hokudai-hematology.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

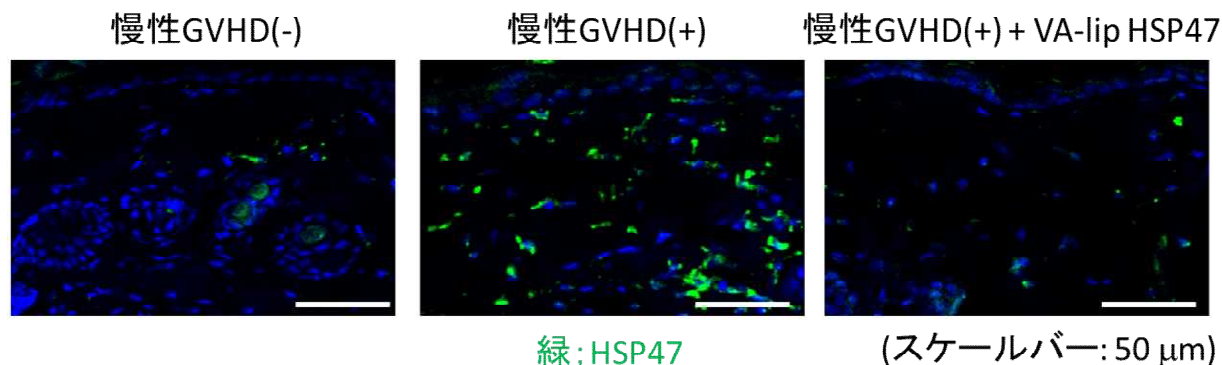


図 1：皮膚慢性 GVHD を発症しなかった皮膚（慢性 GVHD(-)）と、発症して線維化を起こした皮膚（慢性 GVHD(+)), 発症して線維化を起こしたものに VA-lip HSP47 siRNA を投与した皮膚（慢性 GVHD(+)+VA-lip HSP47）において、HSP47 の発現を緑で示した。慢性 GVHD(+)では HSP47 が増加しているが、VA-lip HSP47 siRNA を投与することで HSP47 の増加が抑えられたことがわかる。

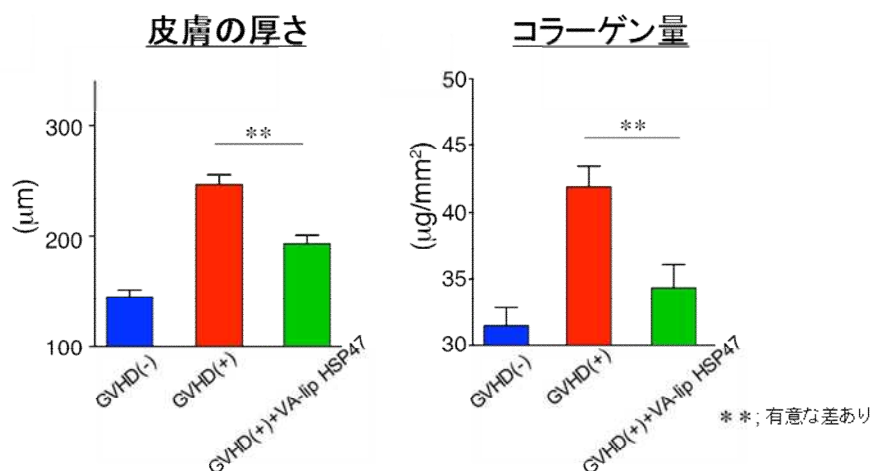


図 2：図 1 のそれぞれの群において、皮膚の厚さとコラーゲン量を測定した。GVHD を発症することで皮膚が厚くなりコラーゲン量も増えるが、VA-lip HSP47 siRNA を投与することで皮膚の厚さやコラーゲン量が抑制されている。

【用語解説】

- *1 造血幹細胞 … 分裂して自分と同じ細胞を作る能力（自己複製能）と、より成熟した複数の種類の細胞に分化する能力（多分化能）を持つ細胞を幹細胞という。特に骨髄などに存在する、全ての血液細胞に分化する能力を持つ幹細胞を造血幹細胞という。

- *2 造血幹細胞移植 … 造血幹細胞を移植することで、通常の化学療法や免疫抑制療法だけでは治すことが難しい血液がんや免疫不全症などを完治させることを目的として行う治療。通常の治療法に比べて、強い副作用や合併症を生じることがある。特に、患者自身の細胞ではなく、ドナーから提供された造血幹細胞を移植するものを、同種造血幹細胞移植という。

- *3 移植片対宿主病（GVHD） … 移植細胞に含まれる免疫細胞が、患者の体を異物とみなして種々の臓器を傷つけてしまう移植後合併症。

- *4 線維化 … 皮膚や内臓にコラーゲンなどが増加し、皮膚や内臓が硬くなること。

- *5 筋線維芽細胞 … 大量のコラーゲンなどを分泌することで、線維化を引き起こす細胞。