

細胞移植を加速するミトコンドリア活性化細胞を製造

～心疾患を対象としたミトコンドリア活性化細胞（MITO cell）を用いた細胞移植療法の検証～

ポイント

- ・ミトコンドリアが活性化された移植用幹細胞（MITO cell）の製造に成功。
- ・心筋虚血再灌流モデルマウスを用いた細胞移植療法の検証実験において、良好な治療成績。
- ・MITO cell の適応疾患拡張による細胞移植療法の加速に期待。

概要

北海道大学大学院薬学研究院の山田勇磨准教授、原島秀吉教授と同大学病院小児科循環器班の武田充人講師、佐々木大輔医員、阿部二郎医員（現：ケンブリッジ大学）の研究グループは、ミトコンドリアが活性化された移植用細胞（MITO cell）の製造に成功し、心筋虚血再灌流モデルマウスを用いた細胞移植療法の検証実験を行い、「ミトコンドリア活性化細胞（MITO cell）」が心疾患を対象とした細胞移植療法において良好な治療成績を示すことを報告しました。

細胞移植療法は、持続的な移植効果維持が困難とされており、その原因として移植細胞が荒廃した心不全環境（酸化ストレスの過剰発生、エネルギー産生能の低下など）に適応が不十分であることが挙げられます。そのため研究グループは、酸化ストレス発生源でありエネルギー産生を担うミトコンドリアを活性化した移植細胞（MITO cell）の製造を試みました。MITO cell は、ミトコンドリア型ナノカプセル（MITO-Porter, 特許第 5067733 号）を用いて心筋前駆細胞（CPC: Cardiac Progenitor Cells）のミトコンドリアに機能性分子を送達し製造します。心筋虚血再灌流モデルマウスを作成し MITO cell を用いた細胞移植の治療効果を評価した結果、MITO cell 移植群において、ミトコンドリア機能の亢進、心機能の改善、心筋組織の線維化を抑制する治療効果が観察できました。これらの治療効果は、従来の細胞移植療法の効果を大幅に上回るものです。

MITO cell を移植細胞として用いることで、細胞移植の課題点を解決する可能性があり、心不全を含む心疾患治療への応用が期待されます。さらに、MITO cell の適応臓器・疾患を拡張することで、細胞移植療法の臨床応用を飛躍的に加速させることが期待されます。

本研究成果は、2022 年 3 月 22 日（火）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。



ミトコンドリア活性化細胞（MITO cell）を用いた細胞移植療法の概念図

【背景】

心不全は生活習慣病の増加や高齢化などに伴い、増加の一途を辿っています。また、心不全治療は薬物療法のめざましい発展などもあり治療法の幅は広がってきていますが、根本的かつ有効な治療法は確立されていません。重篤な心不全に対しては心臓移植などの外科的加療が選択されますが、適応疾患やドナーの不足などの問題点があり、日本では進んでいないのが現状です。

その中でも、心不全に対して、幹細胞移植が検討されるようになり、虚血性心疾患、拡張型心筋症、先天性心疾患などの心不全に対する有望な治療法として臨床試験が多数行われています。その一方で、移植した細胞の均一な心筋細胞への分化誘導、移植後の不整脈の発生、移植方法の選択、疾患重症度における治療介入の時期の適正化など、解決すべき課題が山積しています。特に、持続的な心筋幹細胞の移植効果の維持が困難とされていることは、心臓への細胞移植療法の克服すべき重要な課題です。

【研究手法】

持続的な移植効果維持が困難な理由として、移植細胞が荒廃した心不全環境（酸化ストレスの過剰発生、エネルギー産生能の低下など）に適応が不十分であることが挙げられます。そのため研究グループは、酸化ストレス発生源でありエネルギー産生を担うミトコンドリアを活性化した移植細胞(MITO cell)の製造を試みました。

本研究グループでは、MITO-Porterを開発し（特許第 5067733 号, Yamada Y *et al*, *Biochim Biophys Acta* 1778: 423-432 (2008)), ミトコンドリアを標的とする薬物送達療法の検証を進め一定の成果を得ていました。2013 年からは、小児患者・心疾患患者の診断・治療の経験が豊富な同大学病院小児科循環器班の研究グループと連携し、小児・心疾患に関連した薬物送達療法について、多くの共同研究実績を有しています（論文 17 報, 特許 4 件, 臨床研究 2 件）。2018 年には、MITO cell の製造に成功しました。MITO cell は、MITO-Porter を用いて、心筋前駆細胞 (CPC: Cardiac Progenitor Cells) のミトコンドリアに機能性分子を送達し製造します。今回の研究では、臨床における心不全モデルとしてより近い、心筋虚血再灌流モデルマウスを作成し、MITO cell を用いた細胞移植の治療効果を評価しました。

【研究成果】

本研究では、臨床応用を目指すため MITO cell を活性化するためのナノカプセルの改良を行いました。製造した MITO cell の治療効果を評価するために、虚血再灌流モデルマウスに MITO cell 移植を行い、治療効果を検証しました。細胞移植の 30 日後に心臓エコー検査及び病理組織切片を作成し評価を行い、細胞移植による治療効果を判定しました。心臓超音波検査による心機能評価の結果、MITO cell 移植群は、非移植群及び未処理の CPC 群と比較して有意に左心室の収縮率が改善することを確認しました（図 1）。

さらに、心筋繊維化の組織学的評価を行いました（図 2）。その結果、MITO cell 移植群が最も線維化の抑制を認めており、心筋へのダメージを抑制していることがわかりました。さらに、MITO cell 移植群では、虚血再灌流の亜急性期の心筋における活性酸素の産生を抑制し、ミトコンドリア膜電位を保持する傾向がみられました。これらの結果は、従来の CPC 移植と比較し、MITO cell を用いると、移植治療効果が増強することを示しています。

【今後への期待】

本研究で検証した「MITO cell 移植による心不全治療の検証」は既存の CPC 移植と比較し治療効果が増強されることを示しており、細胞移植治療の臨床応用がより近づいてきたといえます。

現在、研究グループでは、ヒトの心臓から単離した細胞を用いて、ヒト由来の MITO cell を作成し、細胞移植治療を行う臨床研究を開始しています。ミトコンドリア DDS 技術を応用し細胞移植療法の発展と治療が困難な心不全への治療方法が現実になると確信しています。さらに、MITO cell の適応臓器・疾患を拡張することで、細胞移植療法の臨床応用を飛躍的に加速させることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業（JSPS 科研費 17H02094, 20K21872）、JST・創発的研究支援事業（JPMJFR203X）、武田科学振興財団薬学系研究助成、野口遵研究助成金、持田記念医学薬学振興財団、北海道大学機能強化促進事業（血管を標的とするナノ医療の実装）の支援を受けて実施されました。最後に、私たちの研究の可能性を信じ、応援・ご支援して下さっている多くの皆様に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

論文情報

論文名	Transplantation of MITO cells, mitochondria activated cardiac progenitor cells, to the ischemic myocardium of mouse enhances the therapeutic effect (ミトコンドリア活性化幹細胞 (MITO cell) を用いた心筋虚血再灌流モデルマウスにおける細胞移植治療の検証)
著者名	佐々木大輔 ¹ , 阿部二郎 ^{1,2} , 武田充人 ¹ , 原島秀吉 ³ , 山田勇磨 ³ (¹ 北海道大学病院小児科循環器班, ² University of Cambridge MRC Mitochondrial Biology Unit, ³ 北海道大学大学院薬学研究院)
雑誌名	Scientific Reports (科学研究の専門誌)
DOI	10.1038/s41598-022-08583-5
公表日	2022年3月22日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 准教授 山田勇磨 (やまだゆうま)

T E L 011-706-3735 F A X 011-706-3734 メール u-ma@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html>

<https://www.facebook.com/yuma.yamada.73/>

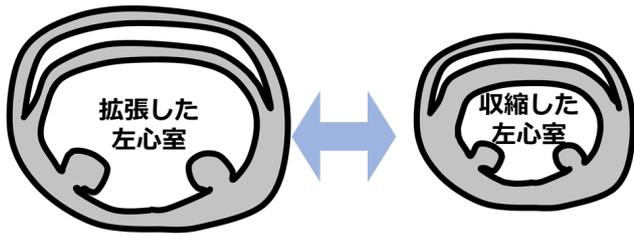
配信元

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)

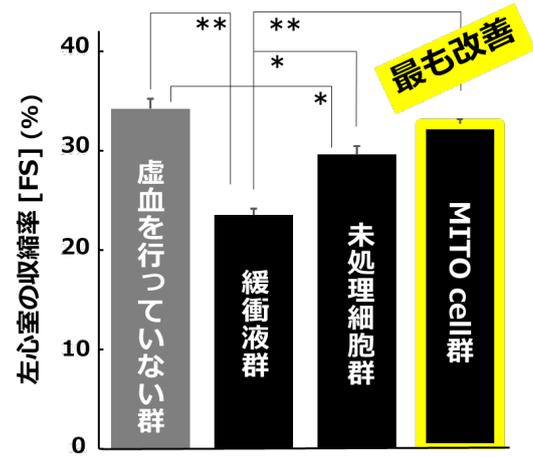
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

心臓超音波検査による評価



左心室がどのくらい収縮したのか？
→超音波検査で収縮率(FS)を測った

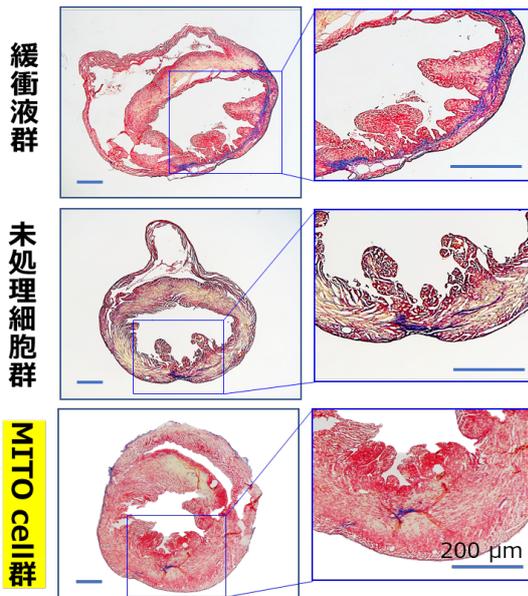


** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ 虚血モデルでの検討

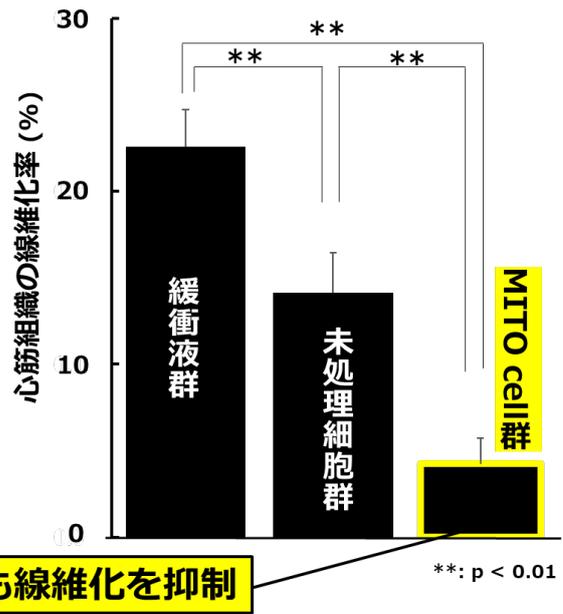
図 1. MITO cell 移植による，超音波検査を用いた治療効果の検証

心筋線維化の組織学的評価

A 線維化部分が青く染まる
マッソントリクローム染色



B 心筋組織の線維化率の定量



** : $p < 0.01$

図 2. 心筋組織観察による線維化抑制の検証: (A) 心筋組織の線維化部分の染色 (マッソントリクローム染色) と (B) 心筋組織の線維化率の定量