

2021年3月31日

新 潟 大 学  
東 京 大 学  
東 京 医 科 大 学  
大 阪 大 学

## 肝硬変に対するエクソソームを用いた 新たな治療法の可能性

－ 肝硬変への新たな再生医療を目指して －

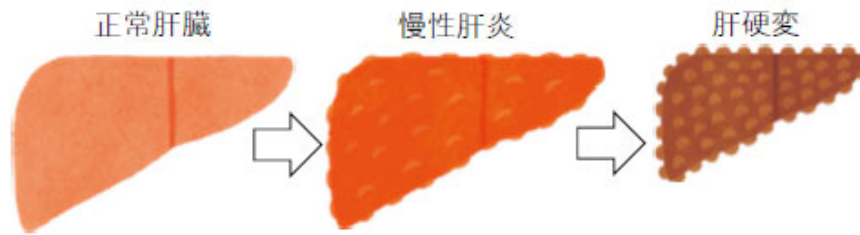
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野の寺井崇二教授、土屋淳紀講師、竹内卓特任助教は、東京大学定量生命科学研究所発生・再生研究分野の宮島篤特任教授、同研究所ゲノム情報解析研究分野の白髭克彦教授、東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門の落谷孝広教授、大阪大学大学院医学系研究科免疫細胞生物学の石井優教授、菊田順一准教授との共同研究で、日本に患者が40万人程度いると考えられる肝硬変に対し、間葉系幹細胞(#1)から産生され非常に小さく、安定な細胞外小胞・エクソソーム(#2)がマクロファージ(#3)を介して治療効果を発揮することを明らかにしました。またインターフェロン $\gamma$ (#4)で刺激した間葉系幹細胞の産生するエクソソームは肝硬変に対する治癒促進効果をもつマクロファージを誘導する為に必要な物質を含むことも明らかにしました。この成果は、肝硬変に対する新たな有効物質の同定や、エクソソームを用いた新たな治療法の開発につながる可能性があります。

### 【本研究成果のポイント】

- 間葉系幹細胞から産生されるエクソソーム、特にインターフェロン $\gamma$ であらかじめ刺激した後に産生されるエクソソームは、内容物の有効成分がより濃縮されており、肝硬変の組織修復に重要な働きをもつマクロファージを組織修復に働くように変化させることを明らかにしました。
- インターフェロン $\gamma$ であらかじめ刺激された間葉系幹細胞から産生されるエクソソームを取り込んだマクロファージはより効率的に肝臓の障害部に移動し、肝硬変の組織修復に働くことを明らかにしました。
- 現在、効果的な肝硬変の線維化改善や再生促進を促す薬がない中、この新たな発見は有効な肝再生療法へとつながる可能性があります。

図 1

## 肝硬変への進展に関して



肝臓は慢性的にウイルス、脂肪肝、アルコールなどで障害を受け、線維化（硬くなる）が起き再生能力の乏しい肝硬変になり黄疸、腹水、静脈瘤破裂、肝細胞癌などを来します。現在肝硬変に対しては肝移植以外の画期的な治療法がないのが現状です。

### I. 研究の背景

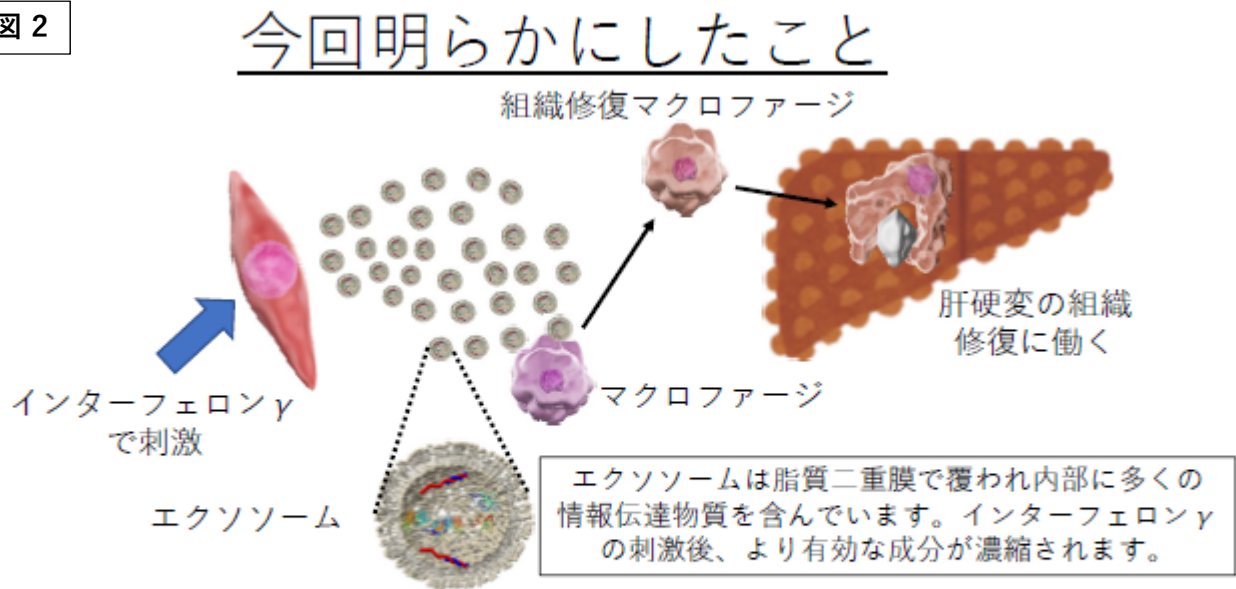
肝硬変は B 型肝炎、C 型肝炎、脂肪肝、アルコール摂取などが主な原因で長期に肝臓が障害を受け、徐々に線維化（線維に置きかわり硬くなる）が進み黄疸、腹水、肝性脳症、静脈瘤破裂、肝細胞癌などを来す致命的な疾患で、日本に患者さんは 40 万人程度います。肝臓は、元々障害を受けても再生しやすい臓器として知られていますが、ひとたびこの肝障害が進行し硬くなり再生しにくい肝硬変の状態に至った肝臓では、その線維を溶かし肝臓の機能を元にもどす非侵襲的な治療法はなく、肝臓そのものを置き換えてしまう肝移植しかないのが現状です（図 1）。新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野では、2017 年より国内最初の他家間葉系幹細胞を用いた肝硬変に対する企業治験（Phase I、II）を開始しました。一方、海外では自己のマクロファージという血液の細胞を用いた治療法の開発が行われています。これまで本研究グループは基礎研究として、間葉系幹細胞は他の細胞に指令を出す『指揮細胞』として働き、実際に肝臓で働くマクロファージに指令を与えて肝硬変の組織修復を促すことを明らかにしてきました（STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2019）。今回新たに、間葉系幹細胞から産生される 100nm 前後の細胞外小胞（エクソソーム）、中でもインターフェロン $\gamma$ にて間葉系幹細胞を刺激した後に産生されるエクソソームがマクロファージに影響を与えて、肝硬変に非常に高い治療効果を示すことをマウスモデルで明らかにしました。

### II. 研究の概要

インターフェロン $\gamma$ であらかじめ刺激した間葉系幹細胞から産生されるエクソソームは生体内で非常に安定であり、その内部には多くのタンパク質や miRNA などの情報伝達物質が含まれており、インターフェロン $\gamma$ の刺激前のエクソソームとは性質が異なることを明らかにしました。この性質の変わったエクソソームは情報伝達役として、肝臓の死細胞除去や線維化の改善など組織修復に重要な働きをするマクロファージに取り込まれます。そして、これらのマクロファージが肝硬変の障害部位や線維化の領域に集まり、肝硬変の組織修復に重要な働きをしていることを明らかにしました（図 2）。さらに、エクソソームだけを投与する治療でも、そ

の産生元である間葉系幹細胞そのものを投与する治療と同等以上の治療効果が得られることも明らかにしました。今回の成果で重要な点は、間葉系幹細胞の治療効果にエクソソームが重要な働きを担っていることと、そのエクソソームの中に含まれる有効物質をあらかじめ変えることにより、より高い治療効果が期待できることを明らかにした点です。

図 2



間葉系幹細胞から産生されるエクソソームは肝硬変モデルマウスに対し細胞投与と同等以上の治療効果を及ぼしました。今後、より有効なエクソソームを産生することで新たな治療法の選択肢になりえると考えます。

### III. 研究の成果

今後、細胞を投与する治療と共に、細胞を投与せずエクソソームのみを投与する治療法が開発される可能性があることを示しました。また、そのエクソソームの内容物を変えることで治療効果も変わることも明らかにしました。これらの研究成果は今まで肝臓の線維化改善、再生促進に働く有効な薬物がなかった現状に一石を投じる結果と考えています。

### IV. 今後の展開

この成果より、今後有効成分を更に選択し、有効成分だけを用いた治療や、有効成分をより濃縮したエクソソームを投与する治療法なども考えられます。現在、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）より研究資金を受け、エクソソーム治療の開発に向けた研究を行っています。

### V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2021年3月30日、npj (Nature Partner Journals) Regenerative Medicine 誌に掲載されました。

論文タイトル：Small extracellular vesicles derived from interferon- $\gamma$  pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis

著者：Suguru Takeuchi, Atsunori Tsuchiya, Takahiro Iwasawa, Shunsuke Nojiri, Takayuki Watanabe, Masahiro Ogawa, Tomoaki Yoshida, Katsunori Fujiki, Yuta Kouji, Taketomo Kido, Yusuke Yoshioka, Mayu Fujita, Junichi Kikuta, Tohru Itoh, Masaaki Takamura, Katsuhiko Shirahige, Masaru Ishii, Takahiro Ochiya, Atsushi Miyajima, Shuji Terai

doi: 10.1038/s41536-021-00132-4

### 【用語解説】

#1. 間葉系幹細胞：骨髄、脂肪組織、臍帯組織、歯髄などに含まれる細胞で、比較的培養が容易で、他家細胞（他人の細胞）を用いても異常な免疫反応を起こすことなく、抗炎症、抗線維化、抗酸化、血管新生などの作用をもたらすことが知られています。現在このような効果を期待し、多くの分野で間葉系幹細胞を用いた治療が一部実臨床で用いられ、治療が行われていたりしています。

#2. エクソソーム：細胞から分泌される脂質二重膜で覆われた直径 50-150 nm（ウイルスと同じくらいの大きさ）の細胞外小胞です。その表面には細胞膜由来の脂質、タンパク質を含み、内部には核酸（マイクロ RNA、メッセンジャー RNA、DNA など）やタンパク質など細胞内の物質を含んでいます。近年、エクソソームはこれらの物質を介した細胞間情報伝達に非常に重要な働きをすることがわかっています。現在、エクソソームを利用した診断、治療への応用展開への流れが世界で加速しています。

#3. マクロファージ：白血球の一種で直径 15~20  $\mu$ m の比較的大きな細胞で、全身の組織に広く分布しており、肝臓では特に多く分布しています。自然免疫（生まれつき持っている防御機構）において重要な役割を担っています。また、生体内をアメーバ様運動する遊走性の食細胞で、死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や侵入した細菌などの異物を捕食して消化し、清掃屋の役割を果たします。肝臓では、線維化悪化にも改善にも働くことが知られ、線維化改善をさせる性質を持つマクロファージへ誘導することが重要と考えられています。

#4. インターフェロン $\gamma$ ：主に T 細胞や NK 細胞から分泌されるサイトカインで、白血球による炎症を強化する作用をもちます。またマクロファージや樹状細胞を刺激して細菌を貪食殺菌させる作用もあります。本研究では間葉系幹細胞に作用し、組織修復マクロファージを誘導するエクソソームの産生を促すことを明らかにしました。

## 本件に関するお問い合わせ先

### 【研究内容に関すること】

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

教授 寺井 崇二（てらい しゅうじ）

E-mail : terais@med.niigata-u.ac.jp

東京大学定量生命科学研究所

発生・再生研究分野

特任教授 宮島 篤（みやじま あつし）

E-mail : miyajima@iqb.u-tokyo.ac.jp

ゲノム情報解析研究分野

教授 白髭 克彦（しらひげ かつひこ）

E-mail : kshirahi@iqb.u-tokyo.ac.jp

東京医科大学医学総合研究所 分子細胞治療研究部門

教授 落谷 孝広（おちや たかひろ）

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

大阪大学大学院医学系研究科免疫細胞生物学

教授 石井 優（いしい まさる）

准教授 菊田 順一（きくた じゅんいち）

E-mail : mishii@icb.med.osaka-u.ac.jp

### 【広報担当】

新潟大学広報室

E-mail : pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

東京大学定量生命科学研究所総務チーム

E-mail : soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp

東京医科大学総務部 広報・社会連携推進課

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

大阪大学大学院医学系研究科広報室

E-mail : medpr@office.med.osaka-u.ac.jp