

ヒト由来の移植用ミトコンドリア活性化細胞の製造に成功

～Human MITO cell を用いた細胞移植療法の治療効果を実証～

ポイント

- ・ミトコンドリアを活性化した移植用ヒト由来心筋前駆細胞が細胞移植療法の治療効果向上に寄与。
- ・心筋虚血再灌流^{かんりゅう}モデルラットを用いた細胞移植療法の検証実験において、良好な治療成績を獲得。
- ・ミトコンドリア活性化ヒト由来心筋前駆細胞（Human MITO cell）の臨床応用に期待。

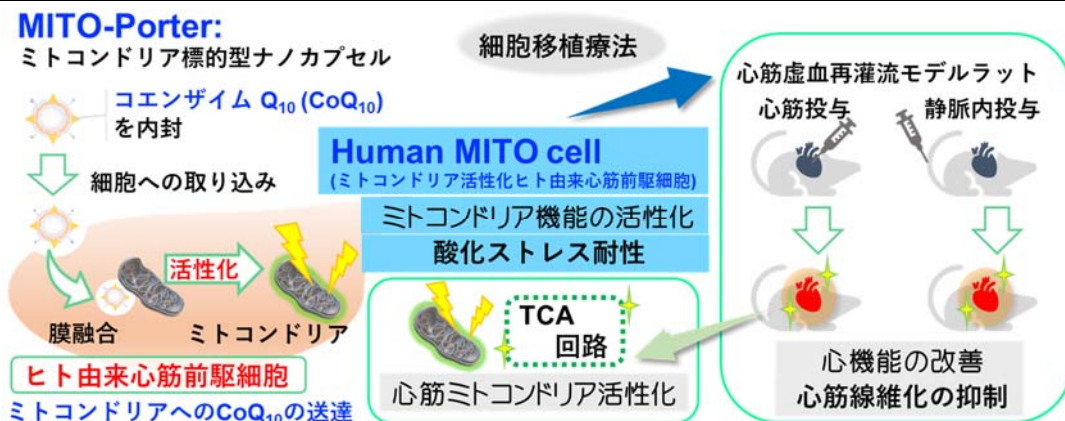
概要

北海道大学大学院薬学研究院の山田勇磨教授、原島秀吉教授と同大学病院小児科の武田充人講師、白石真大医員の研究グループは、ミトコンドリアを活性化した移植用ヒト由来心筋前駆細胞（Human MITO cell^{*1}）の製造に成功し、心筋虚血再灌流モデル^{*2}ラット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ヒト由来心筋前駆細胞（以下 Human 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、心不全に対する有望な治療法として障害心筋の再生効果が期待されていますが、治療効果の向上が課題とされています。そのため研究グループは、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用ヒト由来心筋前駆細胞（Human MITO cell）を製造すれば、治療効果の向上が期待できると考えました。Human MITO cell は、ミトコンドリア標的型ナノカプセル（以下 MITO-Porter^{*3}）を用いてヒト心筋前駆細胞（CDC: cardiosphere-derived cell）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ラットを作成し Human MITO cell を用いた細胞移植の治療効果を評価した結果、Human MITO cell 移植群において、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、Human MITO cell の心筋投与だけでなく静脈投与でも認められ、従来の細胞移植療法の効果を大幅に上回るものです。

Human 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、Human MITO cell の投与経路を検討することで、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、2024年2月3日（土）公開の Journal of Controlled Release 誌にオンライン掲載されました。



ミトコンドリア活性化ヒト由来心筋前駆細胞（Human MITO cell）を用いた細胞移植療法の概念図

【背景】

心不全は発症すると増悪・寛解を繰り返しながら徐々に重症化する経過をたどります。重度心不全患者への薬物治療は現状においては効果が限定的であるため、薬物治療以外の新たな治療戦略が必要とされています。細胞移植療法は心不全に対する有望な治療法として、障害心筋の再生効果が期待されています。しかし、その開発は、治療効果を向上させる必要性、治療効果発現のメカニズムの解明、治療にどの細胞を使用すべきかなど、多くの課題に直面しています。

研究グループは心筋細胞のエネルギー代謝に着目し、心筋前駆細胞のミトコンドリア機能を活性化した移植用細胞を開発できれば、細胞移植療法の治療効果向上が期待できると考えました。これまでに、MITO-Porter を用いて、マウス由来の心臓前駆細胞に機能性分子を送達することに成功しています。ミトコンドリア活性化マウス由来心臓前駆細胞（以下 Mouse MITO cell^{*4}）の心筋注射は、従来の細胞移植と比較して高い治療効果が認められています。

【研究手法】

研究グループでは、MITO-Porter を開発し、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北海道大学病院小児科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。2017 年には、Mouse MITO cell の製造に成功しました。Mouse MITO cell の心筋注射は、従来の細胞移植と比較して、ドキシソルピシン心筋症モデル^{*5} マウスにおいて心不全発症の予防効果を示し（Abe J *et al*, *J Control Release* 269: 177-188 (2017))、心筋虚血再灌流モデルマウスにおいて心不全の治療効果を認めました（Sasaki D *et al*, *Sci Rep* 12: 4344 (2022))。今回の研究では、MITO cell の臨床応用に向けて Human MITO cell を製造し細胞移植の治療効果を評価しました。製造した Human MITO cell を虚血再灌流モデルラットに投与し、治療効果を体重変化、心機能、心筋線維化及び心筋メタボローム解析^{*6}を用いて評価しました。

【研究成果】

心筋虚血再灌流モデルラットに Human MITO cell を移植して、細胞移植の 4 週後に心臓エコー検査及び病理組織学的評価を行い、細胞移植による治療効果を判定しました。Human MITO cell 移植は従来の細胞移植と比較して心機能の改善（図 1）と心筋線維化の抑制（図 2）を認めることを確認しました。それらの治療効果は、心筋内投与だけでなく静脈内投与でも観察されました。さらに細胞移植後 4 週の心筋をメタボローム解析したところ、Human MITO cell の心筋内投与では従来の細胞移植と比較してクエン酸回路（TCA 回路）に関連するアミノ酸合成が亢進し、解糖系代謝産物の濃度も高いことが分かりました。これらの結果は、従来の細胞移植と比較し、Human 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】

本研究により、Human MITO cell の移植は既存の細胞移植と比較し治療効果が増強されることが示されました。本研究は、機能性化合物のミトコンドリア送達が生体治療の成績向上に寄与することを検証した初めての試みです。ヒト由来細胞を用いて効果検証をしたことで MITO cell の臨床応用がより近づいてきたといえます。

ミトコンドリア分子送達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。現在、研究グループでは、ヒト由来の他の細胞でも MITO cell の製造が可

能かを検証しています。他の細胞でも MITO cell の製造が可能であることが分かれば、MITO cell の適応臓器・疾患を拡張することも可能となり、MITO cell 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（23H00541）、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業「ミトコンドリア人工共生が拓く新しい細胞生物学」（JPMJFR203X）、「Society 5.0 を牽引する DX 博士人材育成のための研究支援プロジェクト」（JPMJSP2119）、武田科学振興財団薬学系研究助成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	Human cardiosphere-derived cells with activated mitochondria for better myocardial regenerative therapy (ミトコンドリア活性化ヒト心筋前駆細胞 (Human MITO cell) を用いた細胞移植療法の確立)
著者名	白石真大 ¹ 、佐々木大輔 ² 、日比野光恵 ³ 、武田充人 ² 、原島秀吉 ⁴ 、山田勇磨 ⁴ (¹ 北海道大学大学院医学院、 ² 北海道大学病院小児科、 ³ 北海道大学大学院工学研究院、 ⁴ 北海道大学大学院薬学研究院)
雑誌名	Journal of Controlled Release (薬物送達研究の専門誌)
DOI	10.1016/j.jconrel.2024.01.058
公表日	2024年2月3日(土)(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 教授 山田勇磨 (やまだゆうま)

T E L 011-706-3919 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/>
<https://www.facebook.com/yuma.yamada.73/>

JST 事業に関すること

科学技術振興機構創発的研究推進部 加藤 豪 (かとうごう)

T E L 03-5214-7276 F A X 03-6268-9413 メール souhatsu-inquiry@jst.go.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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

科学技術振興機構広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho@jst.go.jp

【参考図】

【心エコー】

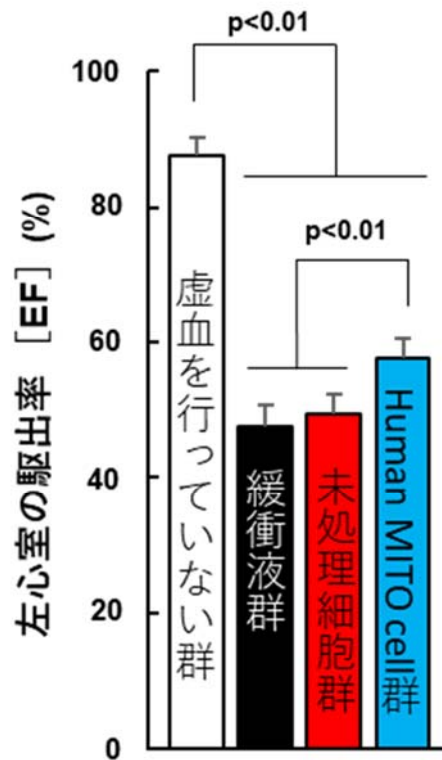
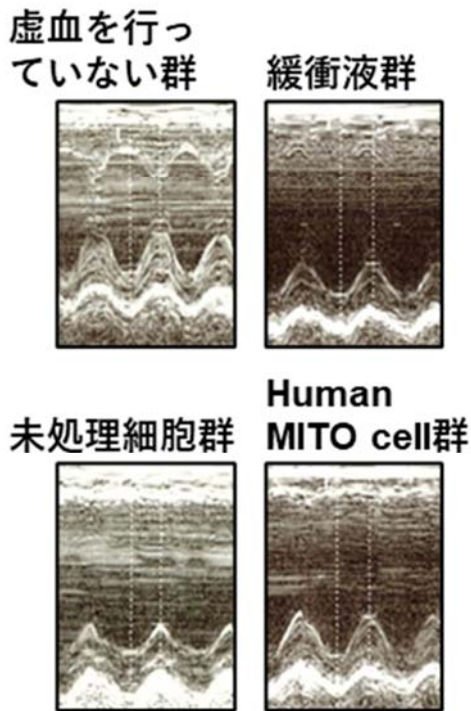


図 1. Human MITO cell 心筋内移植後の心機能評価

【マッソントリクローム染色】

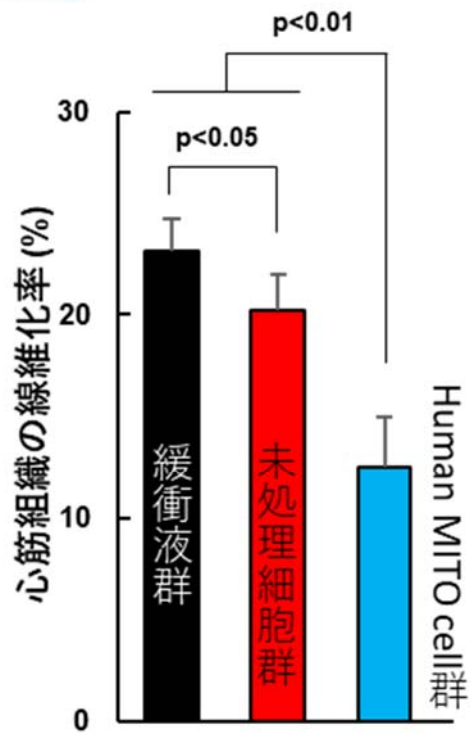
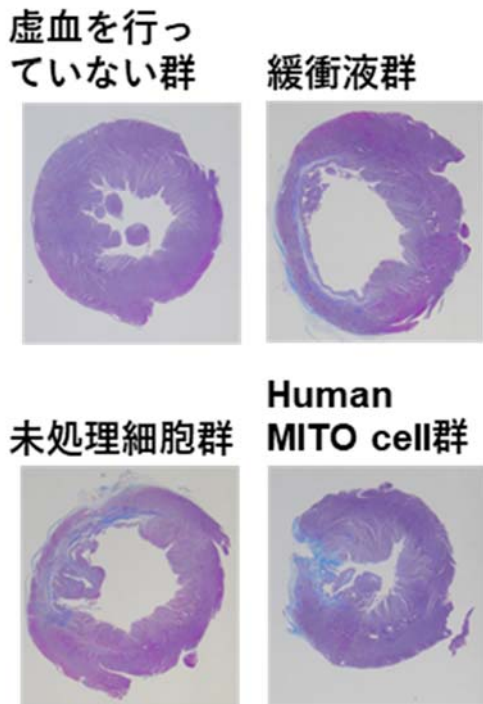


図 2. Human MITO cell 心筋内移植後の心筋線維化評価

【用語説明】

- 1 Human MITO cell … ミトコンドリア活性化ヒト由来心筋前駆細胞。ヒト由来心筋前駆細胞は先天性心疾患の手術中に切除された余剰心筋から単離し(臨床研究番号 016-0507、北海道大学病院)、Human MITO cell の製造に用いた。
- 2 心筋虚血再灌流モデル … 心筋虚血部位に血流を再開通(再灌流)させて作成する心筋障害モデル。
- 3 MITO-Porter … ミトコンドリア標的型ナノカプセル(特許第 5067733 号、Yamada Y et al, Biochim Biophys Acta 1778: 423-432 (2008))。
- 4 Mouse MITO cell … ミトコンドリア活性化マウス由来心筋前駆細胞(特許第 7218897 号、Abe J et al, J Control Release 269: 177-188 (2017))。
- 5 ドキソルビシン心筋症モデル … 抗がん剤であるドキソルビシンを用いて作成する心筋障害モデル。
- 6 心筋メタボローム解析 … 心筋の代謝物質を網羅的に分析する手法。