



記者説明会（12月19日17時・広島）のご案内

間葉系幹細胞由来の生体ナノ粒子が造血幹細胞移植後の
免疫異常を修復することを明らかにしました
～生体ナノ粒子による新しい免疫調節療法の実現に期待～

【本研究成果のポイント】

- 動物モデルを用いて、ヒト骨髄間葉系幹細胞（MSC）由来の生体ナノ粒子である「細胞外小胞（EV）」が、造血幹細胞移植後の致命的な免疫異常症である「移植片対宿主病（GVHD）」を改善する作用を持つことを明らかにしました。
- MSC 由来 EV は、GVHD に関与する「エフェクター T 細胞」の増殖を抑制し、過剰な免疫応答の予防に重要な「制御性 T 細胞」を維持することを解明しました。
- この成果は、GVHD をはじめとする様々な免疫異常症に対する生体ナノ粒子を利用した新しい治療法の開発に道を開くことが期待されます。

【概要】

京都大学医学部附属病院の三浦康生助教（広島大学原爆放射線医科学研究所客員准教授）・前川平教授、京都大学大学院医学研究科の藤井紀恵研修員・高折晃史教授、広島大学原爆放射線医科学研究所の一戸辰夫教授らの共同研究チームは、マウスモデルを用いて、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）（注1）が分泌する生体ナノ粒子である「細胞外小胞（EV）」（注2）が、造血幹細胞移植後（注3）の重篤な免疫異常症である移植片対宿主病（GVHD）（注4）を改善することを解明しました。ヒト骨髄由来 MSC は国内外において、造血幹細胞移植後に発症する GVHD の治療に利用されていますが、これまでその効果がどのようなメカニズムで発揮されるのかについては、完全に明らかにされていませんでした。今回の研究により、MSC に由来する EV は、ナイーブ T 細胞（注5）のエフェクター T 細胞（注6）への機能分化を抑制するとともに、GVHD の抑制に重要な制御性 T 細胞（注7）を維持する作用を有していることが明らかとなりました。今回の成果は、MSC が分泌する生体ナノ粒子である EV が、細胞間のコミュニケーションツールとして働き、免疫担当細胞である T 細胞の機能を系統的に制御していることを初めて明らかにしたもので、MSC 由来 EV を利用した新しい免疫調節療法の臨床開発への道を開くことが期待されます。

この研究成果は、日本時間の2017年12月15日（米国東部時間 12月14日）に米国科学雑誌「Stem Cells」オンライン版に掲載されました。

本成果につきまして、下記のとおり記者説明会を開催し、ご説明いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

日 時：平成29年12月19日（火）17:00～17:40
場 所：広島大学霞キャンパス 研究棟B（旧歯学部B棟）2F
 歯学部大会議室（広島市南区霞1-2-3）
出席者：広島大学原爆放射線医科学研究所 教授 一戸 辰夫
 京都大学医学部附属病院 助教 三浦 康生

【発表論文】

論文タイトル：

GVHD amelioration by human bone marrow mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles is associated with peripheral preservation of naive T cell populations

2017 Dec14 [Epub ahead of print]

【DOI番号】DOI: 10.1002/stem.2759

著 者：

藤井紀恵^{1,2}, 三浦康生^{1,3}, 藤城綾^{1,4}, 進藤岳郎², 島津裕², 平位秀世¹, 田原栄俊⁵, 高折晃史², 一戸辰夫³, 前川平¹

1. 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部
2. 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
3. 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野
4. 滋賀医科大学 消化器・血液内科
5. 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室

【背景】

急性移植片対宿主病（GVHD）は造血幹細胞移植後に発症する皮膚や消化管の炎症を特徴とする重篤な免疫異常症であり、最近まで、副腎皮質ホルモン以外に確立された治療薬は存在しませんでした。その新規治療として、ヒト骨髄由来の間葉系幹細胞（MSC）製剤が臨床応用されていますが、実際にどのようなメカニズムでGVHDに対する治療効果が得られるのかについては完全には明らかにされていませんでした。

【研究成果の内容】

細胞外小胞（EV）は大きさ数十～数百 nm の生体ナノ粒子で、その中に様々な生理活性物質を含んでいます。細胞から分泌される細胞外小胞は、その標的となる細胞にとりこまれることによって生物学的な影響をおよぼす細胞間コミュニケーションツールとして、生体のさまざまな局面で重要な役割を果たしています。本研究では、ヒト骨髄由来 MSC が細胞培養液中に分泌する EV を分離し、GVHD を発症するモデルマウスに投与することでその治療効果を検討しました。その結果、EV による治療を受けたマウスの生存期間は、治療を受けていないマウスと比べて延長し、大腸組織の破壊と炎症性細胞の浸潤の軽減など GVHD に関連する臓器障害が緩和されることが明らかとなりました。さらに、マウス血液中の T 細胞を詳細に調べた結果、GVHD 発症の促進に関連するナイーブ T 細胞のエフェクター T 細胞への活性化が抑制されており、その一方で、過剰な免疫反応を抑制する働きを持つ制御性 T 細胞が減少することなく保たれていることが判明しました。また、マイクロアレイ法（注9）を用いた

検討の結果、このような免疫調節作用には EV に含まれるマイクロ RNA（注 8）が関連していることが示唆されました。ヒト T 細胞を用いた検討においても、EV は活性化 T 細胞の増殖を抑制し、制御性 T 細胞を温存することが確認されました。

【今後の展開】

骨髄由来 MSC は、わが国においても、昨年 2 月より、国内初の再生医療等製品として、造血幹細胞移植後の副腎皮質ホルモン抵抗性急性 GVHD を適応症として臨床利用されていますが、細胞製剤に特有のロット間の不均一性が課題とされています。本研究では、造血幹細胞移植後の GVHD に対し、MSC 由来 EV が MSC と同様の治療効果を示すことが確認されるとともに、この作用の発揮には MSC 由来 EV に含まれるマイクロ RNA が関与している可能性が初めて示唆されました。今後は、本研究の成果を通じて、GVHD をはじめとする様々な免疫異常症に対して、生体ナノ粒子である MSC 由来 EV やその主作用を担うマイクロ RNA を利用した新しい治療法の開発に道を開くことが期待されます。

【参考資料】

図 1：ヒト骨髄間葉系幹細胞と細胞外小胞。位相差顕微鏡を用いて観察すると、培養状態の間葉系幹細胞は紡錘形の接着性の細胞である（A，黄色矢印）。培養液中から分離した細胞外小胞，透過型電子顕微鏡を用いて観察すると円盤状の粒子として観察される（B，赤色矢印）。

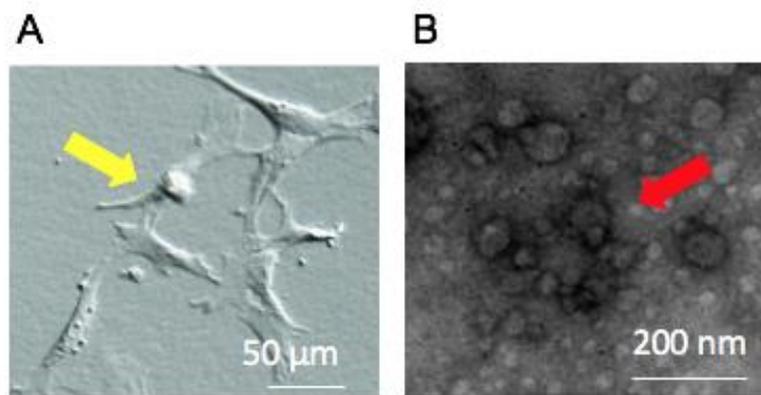


図 2：GVHD を発症したモデルマウスに対する細胞外小胞の治療効果。細胞外小胞で治療したマウス群では生存率が改善した（A，ピンク色曲線）。大腸組織の状態を光学顕微鏡で観察すると、治療群では正常な粘膜組織（ピンク色）が保たれている。

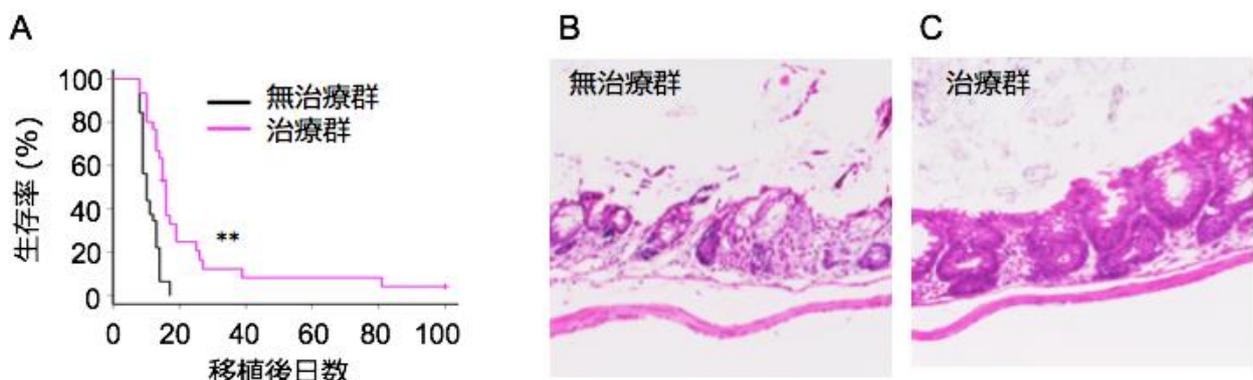
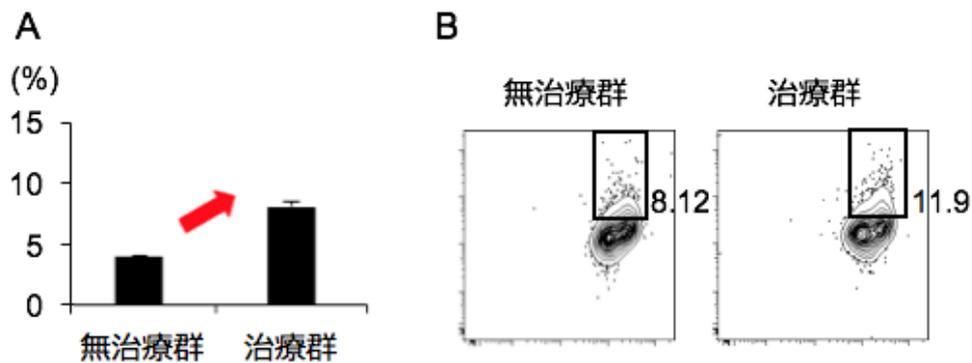


図3：GVHD モデルマウスの血液中 T 細胞の解析。細胞外小胞で治療したマウス群ではナイーブ T 細胞の割合が増加することを特殊な細胞表面タンパク質の発現パターンを利用して解析した（A、赤矢印）。同様な手法を用いて、制御性 T 細胞の割合も保たれることを見出した（B、数字は%）。



【用語解説】

注1) 間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells, MSC) :

骨・軟骨・脂肪など様々な細胞に分化する能力を持つ組織幹細胞の一つで、免疫調節も有している。生体のあらゆる組織に存在することが知られており、ヒトでは骨髄・脂肪組織・さい帯などに由来する MSC の作用を利用するための臨床開発が進行している。

注2) 細胞外小胞 (extracellular vesicles, EV) :

細胞から分泌される数十～数百ナノメートル(1 ナノ=1 ミリの百万分の一)の構造物で、細胞機能の調節物質を含んでいる。

注3) 造血幹細胞移植 :

急性白血病や重症再生不良性貧血などの難治性血液疾患の根治を目的に行われる治療。患者の造血機能・免疫機能を抑制する前処置と呼ばれる治療の後に、ドナーから採取した造血幹細胞を移植する。移植する細胞の種類により、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、さい帯血移植の3種類があり、現在のわが国では一年間に3,600名以上の患者に実施されている。

注4) 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) :

造血幹細胞移植後の予後を左右する移植関連合併症の一つで、治療抵抗性の場合致命的となる免疫異常症。ドナー由来の免疫担当細胞 (T 細胞など) が、移植を受けた患者 (レシピエント) の身体を異物とみなして攻撃することにより発症する。

注5) ナーブ T 細胞 :

特定の抗原に対する選択的な免疫応答力を獲得していない段階の T 細胞の一群。

注6) エフェクター T 細胞 :

特定の抗原を攻撃する働きを持つ T 細胞の一群。GVHD では、患者の臓器がドナー由来のエフェクター T 細胞の攻撃対象となる。

注7) 制御性 T 細胞:

エフェクター T 細胞による免疫反応を抑制する作用を持つ T 細胞の一群。

注8) マイクロ RNA :

21-25 塩基長の 1 本鎖 RNA 分子で、真核生物において遺伝子の転写後発現

調節に關与する。細胞増殖など広範な生物学的プロセスに重要な役割を担う。
注9) マイクロアレイ法：プローブを用いて遺伝子を検出する方法の一つ。基盤上に多数（数千種類以上）のプローブを結合させることで、それらに対応した数の遺伝子を同時かつ定量的に測定することが可能。

【お問い合わせ先】

〈研究に關すること〉

広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野
教授 一戸 辰夫
Tel：082-257-5861 FAX：082-256-7108
E-mail：nohe@hiroshima-u.ac.jp

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部
助教 三浦 康生
Tel：075-751-3630 FAX：075-751-4283
E-mail：ym58f5@kuhp.kyoto-u.ac.jp

〈報道に關すること〉

広島大学 財務・総務室広報部 広報グループ
坂本 晃一
TEL: 082-424-6762 FAX: 082-424-6040

発信枚数：A4版 6枚（本票含む）

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行

間葉系幹細胞由来の生体ナノ粒子が造血幹細胞移植後の
免疫異常を修復することを明らかにしました
～生体ナノ粒子による新しい免疫調節療法の実現に期待～

日 時：平成29年12月19日（火）17：00～17：40

場 所：広島大学霞キャンパス 研究棟B（旧歯学部B棟）2F
歯学部大会議室（広島市南区霞1-2-3）

ご出席 ご欠席

貴社名 _____

部署名 _____

ご芳名 _____（計 名）

電話番号 _____

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、12月19日（火）12：00まで
にご連絡願います。

