

## ナチュラルキラーT細胞活性化による新たな拡張型心筋症の治療法を開発

～拡張型心筋症に伴う心不全に光明～

### ポイント

- ① 拡張型心筋症（※1: Dilated cardiomyopathy [DCM]）は左室の収縮機能の低下と内腔の拡張を特徴とする原因不明の指定難病であり、その進行性の経過から本邦における左室補助装置（※2）の植え込みや心臓移植を必要とする重症心不全患者の約7割を占める心筋症です。
- ② ナチュラルキラーT（NKT）細胞（※3）は1986年に谷口ら（現、理化学研究所）により発見されたリンパ球の一つですが、NKT細胞の活性化によりDCMモデルマウスの左室収縮機能の経時的な増悪を防ぎ、生存予後が改善することを明らかにしました。
- ③ NKT細胞の活性化によるDCMに対する新規治療の実現により左室補助装置植え込みや心臓移植を回避することで、重症心不全患者のQOL・生命予後が改善することが期待されます。

### 概要

拡張型心筋症（Dilated cardiomyopathy: DCM）は左室収縮機能の低下と左室内腔の拡張を特徴とする原因不明の指定難病であり、本邦における左室補助装置の植え込みや心臓移植を必要とする重症心不全患者の約7割を占める原因疾患です。薬物・非薬物療法の進歩に関わらず、DCMは進行性の予後不良な心筋症であり、新たな治療法が開発が期待されています。

本研究において、樹状細胞（Dendritic cell; DC）を担体としてNKT細胞を活性化するリガンド（※4）であるスフィンゴ糖脂質・ $\alpha$ ガラクトシルセラミド（※5:  $\alpha$ -Galactosylceramide [ $\alpha$ GalCer]）を投与する細胞療法により、DCMの左室収縮機能の低下を改善することを明らかにしました。

九州大学大学院医学研究院の池田昌隆助教、九州大学病院の井手友美診療准教授、九州大学大学院医学研究院の筒井裕之教授の研究グループは株式会社メディネットとの共同研究によって、ヒトから単離・培養した樹状細胞に体外で $\alpha$ GalCerを添加することで作製した $\alpha$ GalCerを含有する樹状細胞（※6,  $\alpha$ GalCer/DC）の製造体制を構築しました。さらに本細胞製品をDCMモデルマウスに投与することで、NKT細胞を活性化することによるDCMに対する治療効果を解析しました。その結果、 $\alpha$ GalCer/DCによるNKT細胞の活性化により左室収縮機能低下の進行を抑制し、生存予後を改善することが分かりました。さらに、本製品を投与したDCMマウスの心臓の遺伝子変動を網羅的に解析することにより、活性化されたNKT細胞が分泌するサイトカイン（※7）であるインターフェロン $\gamma$ （※8）が心臓の線維化を抑制し、血管新生を促進することで、左室機能の経時的な増悪を防ぐことを明らかにしました。

本邦を含む全世界で心不全罹患患者数は増加し続けており、心不全パンデミックと呼ばれる社会問題として認識されています。特に、DCMは左室補助装置の植え込みや心臓移植を必要とする治療抵抗性の重症心不全患者の7割を占める心筋症です。左室補助装置の植え込みは患者のQOLを大きく低下させること、心臓移植は絶対的なドナー不足であることから、新たなDCMの治療法の開発は喫緊の課題です。本研究成果に基づく「NKT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化」を進めることにより、DCMに伴う心不全に対する新たな治療法が確立されることが期待されます。

本研究成果は米国の科学誌「Circulation: Heart failure」に2022年10月21日に掲載されました。

## 【研究の背景と経緯】

拡張型心筋症（Dilated cardiomyopathy: DCM）は左室収縮機能の低下と左室内腔の拡張を特徴とする原因不明の指定難病であり、本邦における左室補助装置の植え込みや心臓移植を必要とする重症心不全患者の約7割を占める心筋症です。様々な治療に関わらず、DCMは進行性の予後不良な心筋症であり、新規治療法の開発が期待されています。筒井らの研究グループはこれまでに心筋梗塞後に発症する虚血性心筋症に対して $\alpha$ ガラクトシルセラミドを用いたNKT細胞の活性化が心不全を改善することを明らかにしてきました。しかしながら、ヒトでは $\alpha$ ガラクトシルセラミドの投与は肝毒性を生じること、また反復投与により $\alpha$ ガラクトシルセラミドに対してNKT細胞の活性化が生じなくなる（アナジー、免疫不応性）から、本治療の臨床応用には大きな課題が残されていました。さらに、重症心不全患者の約7割を占め、新規治療が望まれているDCMに対するNKT細胞活性化による治療効果は明らかでなく、DCMにおけるNKT活性化の有効性の検証が期待されていました。

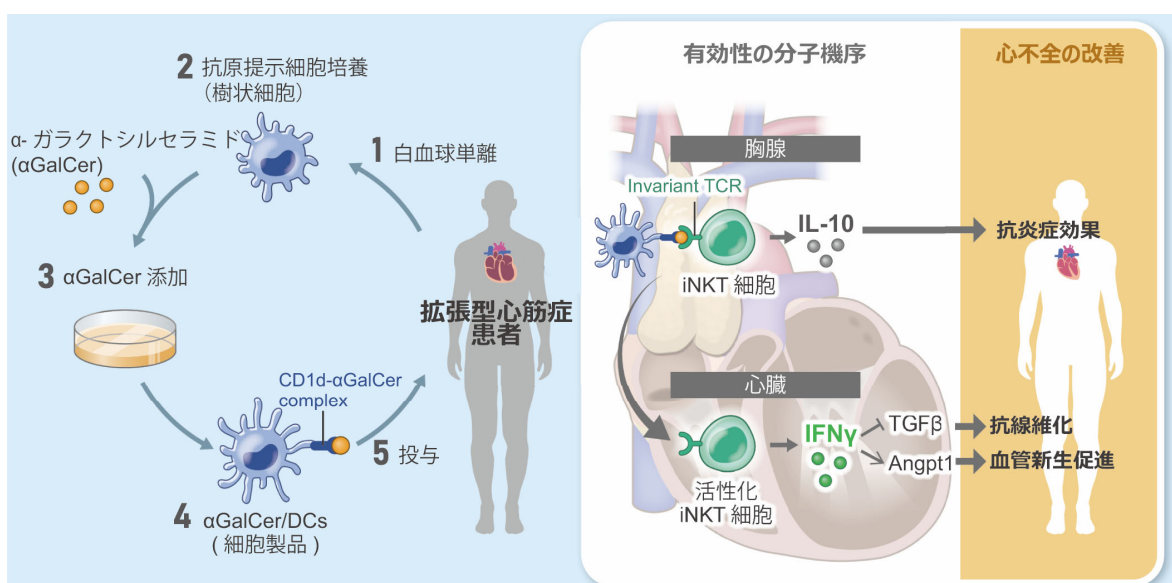
## 【研究の内容と成果】

池田、井手、筒井らの研究グループは $\alpha$ ガラクトシルセラミドの肝毒性およびアナジーを克服するために、まず株式会社メディネットとの共同研究により体外に単離・培養した樹状細胞に $\alpha$ GalCerを添加することにより、樹状細胞を担体として $\alpha$ ガラクトシルセラミドを投与する $\alpha$ GalCer/DC細胞の製造技術を構築しました。次に、遺伝子改変によりDCMを自然発症するマウスにおいて、作製した細胞製品の有効性を検証しました。 $\alpha$ GalCer/DC細胞の投与により、活性化したNKT細胞が心臓に集簇し、DCMの経時的な心機能低下が抑制され、生命予後が改善することを明らかにしました。本治療によりNKT細胞を活性化させたDCMの心臓の遺伝子変動を網羅的に解析することにより、心機能の改善は心臓線維化を抑制することと、血管新生を促進することに起因していることが分かりました。活性化したNKT細胞は様々なサイトカインを分泌し、生体の免疫応答を制御しますが、DCMではNKT細胞から分泌されるインターフェロン $\gamma$ （IFN $\gamma$ ）が心臓線維化の主たる制御因子であるTransforming growth factor（TGF）- $\beta$ （※9）の作用を抑制し、血管新生の促進因子であるアンジオポエチン-1（※10; Angpt-1）の発現をSTAT1という転写因子を介して増加させていることを見出しました。

## 【今後の展開】

九州大学において、DCMを含む慢性心不全を対象に本細胞製品を用いた安全性試験（第I/IIa相医師主導治験）が完了しました。現在、多施設にて医師主導治験（第IIb相）が進行中です。

$\alpha$ GalCer/DCを用いた新たな治療法の開発により、心不全に対する新たな治療が期待されます。



## 【用語解説】

(※1) 拡張型心筋症： 高血圧性、弁膜症、虚血性心疾患など明らかな原因が除外された左室収縮機能の低下と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群。

(※2) 左室補助装置： 心臓の収縮障害により十分な血液を送り出せなくなった際の代替として植え込まれる機械式のポンプ。現在、体内植え込み型が一般的であるが、一定の合併症が不可避であり、またその駆動には外部バッテリーに接続する必要があるため、患者の QOL 低下の要因となる。

(※3) ナチュラルキラー T (NKT) 細胞： 1986 年に谷口（現、理研）らにより発見された T 細胞と natural Killer (NK) 細胞の両方の特徴を持つリンパ球。T リンパ球、B リンパ球、NK 細胞に次ぐ第 4 のリンパ球とされている。生理的な体内での NKT 細胞活性化の仕組みや機能は十分には明らかではないが、外的に投与されたスフィンゴ糖脂質である  $\alpha$  ガラクトシルセラミド(※4)が抗原となり、NKT 細胞が活性化される。

(※4) リガンド： 特定のたんぱく質と特異的に結合する物質。ここでは、 $\alpha$  ガラクトシルセラミドがリガンドとして、NKT 細胞に特異的に発現する T 細胞受容体に結合することで活性化を誘導する。

(※5)  $\alpha$  ガラクトシルセラミド： キリンビール（株）の研究チームが海洋生物からの創薬スクリーニングで見出した沖縄産海綿動物由来のスフィンゴ糖脂質の一種。体内では樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれ、CD1d という抗原提示分子を介して、NKT 細胞を活性化する。

(※6)  $\alpha$  GalCer/DC： シャーレ上で樹状細胞に  $\alpha$  ガラクトシルセラミド ( $\alpha$  GalCer) を添加することによって作製した  $\alpha$  GalCer を含有する樹状細胞であり、 $\alpha$  GalCer を直接投与した場合の副作用や反復投与による免疫不応性を克服するために開発された。樹状細胞を  $\alpha$  ガラクトシルセラミドの担体として投与することで  $\alpha$  GalCer が NKT 細胞以外の細胞と接触することを防ぐことができる。

(※7) サイトカイン： 細胞から分泌される低分子のタンパク質で細胞間相互作用を媒介する生理活性物質の総称。一般的に免疫細胞が関係する細胞間相互作用を伝達する物質を指すことが多い。

(※8) インターフェロン  $\gamma$ ： NKT 細胞が活性化に伴い分泌する代表的なサイトカイン。NKT 細胞の活性化は抗腫瘍活性を示すが、インターフェロン  $\gamma$  がその作用を主に媒介しているとされる。

(※9) Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ ： サイトカインの一種。多彩な生理的活性をもち、様々な病気の発症、進展に関与する。心臓においては線維化を引き起こす主たる要因である。

(※10) アンジオポエチン： 血管新生を促進する糖蛋白であり、細胞外に分泌される成長因子の一種。血管内皮に主に発現する Tie2 受容体に結合し、血管内皮の増殖を促すことで、血管新生を促進する。

## 【謝辞】

本研究は公益財団法人難病医学研究財団医学研究奨励助成事業（2021A04）「 $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いたナチュラルキラー T 細胞活性化による特発性拡張型心筋症に対する新たな治療法の確立」、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業(2015 年度-2020 年度)「ナチュラルキラー T 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化」、AMED 橋渡し研究プログラム(2021 年度-2023 年度)「ナチュラルキラー T 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心不全治療の実用化」の助成を受けたものです。本研究は、株式会社メディネットとの共同研究です。

【論文情報】

掲載誌：Circulation: Heart Failure

タイトル：Immunomodulatory Cell Therapy Using  $\alpha$  GalCer-Pulsed Dendritic Cells Ameliorates Heart Failure in a Murine Dilated Cardiomyopathy Model.

著者名： Masataka Ikeda, Tomomi Ide, Shouji Matsushima, Soichiro Ikeda, Kosuke Okabe, Akihito Ishikita, Tomonori Tadokoro, Masashi Sada, Ko Abe, Akiko Hanada, Shinobu Arai, Kisho Ohtani, Atsushi Nonami, Shinichi Mizuno, Sachio Morimoto, Shinichiro Motohashi, Koichi Akashi, Masaru Taniguchi and Hiroyuki Tsutsui

D O I : 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009366

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学病院 循環器内科 診療准教授 井手 友美 (イデ トモミ)

TEL : 092-642-5360 FAX : 092-642-5374

Mail : ide.tomomi.117@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp