



# タバコで壊れた肺を修復・再生させる治療薬開発に着手

～独自開発の改変型エクソソームによる肺の幹細胞の修復再生と、COPD の病態抑制に成功～

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター次世代創薬研究部/エクソソーム医学研究センターの藤田雄准教授/センター長、同大学内科学講座呼吸器内科の藤本祥太助教、平野悠太助教、荒屋潤教授、同大学総合医科学研究センター統合栄養医化学研究部の永森收志教授らの研究グループは、線維芽細胞を改変して得たエクソソームを含む細胞外小胞(Extracellular vesicles: EV)が、慢性閉塞性肺疾患(COPD)においてたばこ煙で傷ついた肺の修復機構を引き出し、再生能を回復させる効果を持つことを発見しました。

本研究では、肺の線維芽細胞を代謝リプログラミングにより、修復型線維芽細胞である Lipo fibroblast (LipoFB) へと改変し、そこから分泌されるナノサイズの EV を用いることで、喫煙で損なわれた肺の幹細胞 (II 型肺胞上皮細胞:AT2) の働きを回復させ、同時に COPD の病態である炎症・線維化・細胞老化を抑えることに成功しました。

具体的には、マウスの喫煙曝露による COPD モデルに吸入投与する検証では気道炎症、気腫性変化、肺機能が改善し、さらにヒト COPD 肺由来の肺スライス標本でも AT2の活性化が確認しました。

本成果は、現在の薬剤では病気の進行を遅らせることしかできなかった COPD に対し、壊れた肺そのものを修復することを目指した、世界的にも新規性の高い EV 治療コンセプトであり、世界初の画期的な肺再生治療法の開発に貢献することが期待されます。

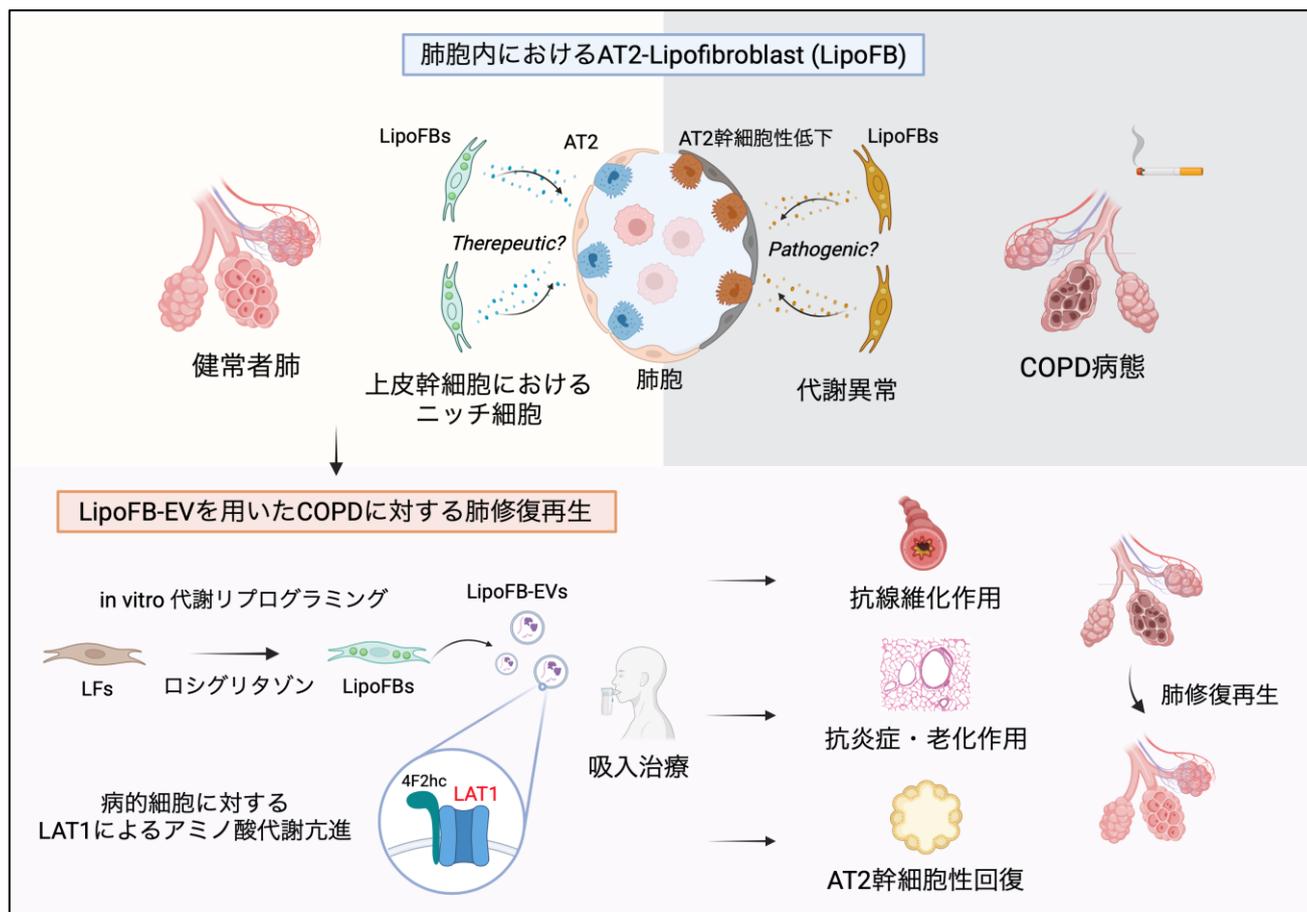
今後は、国産のエクソソーム創薬として COPD をはじめとする呼吸器疾患の新規治療法の確立を目指し、その成果を世界へ向けて発信していく計画です。

この研究成果は、米国呼吸器学会雑誌「*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*」のオンライン版に掲載されました。(日本時間 2026年 2月11日23時公開)

## 【概要】

- 喫煙を主因とする COPD は世界の死亡原因の上位を占め、現在の治療は症状緩和と進行抑制が中心で、壊れた肺胞構造を元に戻す治療法は存在しません。
- AT2の機能をサポートすると言われている LipoFB という脂肪滴を持つ線維芽細胞に着目し、COPD では LipoFB の機能低下(代謝異常)が生じていることを見出しました。
- そこで PPAR $\gamma$  作動薬ロシグリタゾンを用いた代謝リプログラミングにより、修復能を高めた LipoFB を人工的に作製し、その EV の機能解析を行いました。
- LipoFB から分泌されるエクソソーム(LipoFB-EV)は、たばこ煙による炎症・線維化・細胞老化を抑えるだけでなく、COPD 患者由来の AT2の増える力(幹細胞性)を回復させ、肺胞構造の再生を促すことが、細胞実験・オルガノイド・喫煙曝露マウスモデル・ヒト肺スライスなどで示されました。
- プロテオーム解析により、アミノ酸輸送体 LAT1が LipoFB-EV に豊富に含まれ、LAT1が傷ついた肺胞上皮に届けられることで、必須アミノ酸ロイシンの取り込みとエネルギー代謝が回復し、幹細胞性の維持と抗線維化作用などに重要な役割を果たすことが分かりました。
- 今後、LipoFB-EV を吸入型の再生医療薬として実用化することで、重症 COPD 患者の QOL と予後の改善が期待されます。

## 本研究の概要図



### 1. 背景

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、主にたばこ煙により気道や肺胞が長年にわたり炎症・破壊を受け、息切れや慢性の咳を引き起こす病気です。一度壊れた肺胞壁は自然にはほとんど再生せず、現在用いられている吸入ステロイド薬や気管支拡張薬は、症状の軽減や悪化の抑制が中心で、失われた肺を元に戻す治療にはなっていません。肺には、日常的に傷ついた肺胞を修復するII型肺胞上皮細胞(AT2)という幹細胞が存在します。このAT2を陰で支える存在として、脂肪滴を豊富に含む線維芽細胞 Lipofibroblast (LipoFB) が知られており、AT2の近傍にごく少数だけ存在して脂質や成長因子を供給し、肺の修復環境を整えるニッチ細胞と考えられています。COPD では AT2の幹細胞性低下が知られている一方で、その支え役である LipoFB 機能の変化はほとんど検討されていませんでした。そこで本研究グループは、本来肺に備わる修復細胞 LipoFB に着目し、薬剤による代謝リプログラミングでその機能を再活性化させ、LipoFB が放出するナノサイズの EV を治療薬として利用するという、新しい肺再生アプローチに挑戦しました。

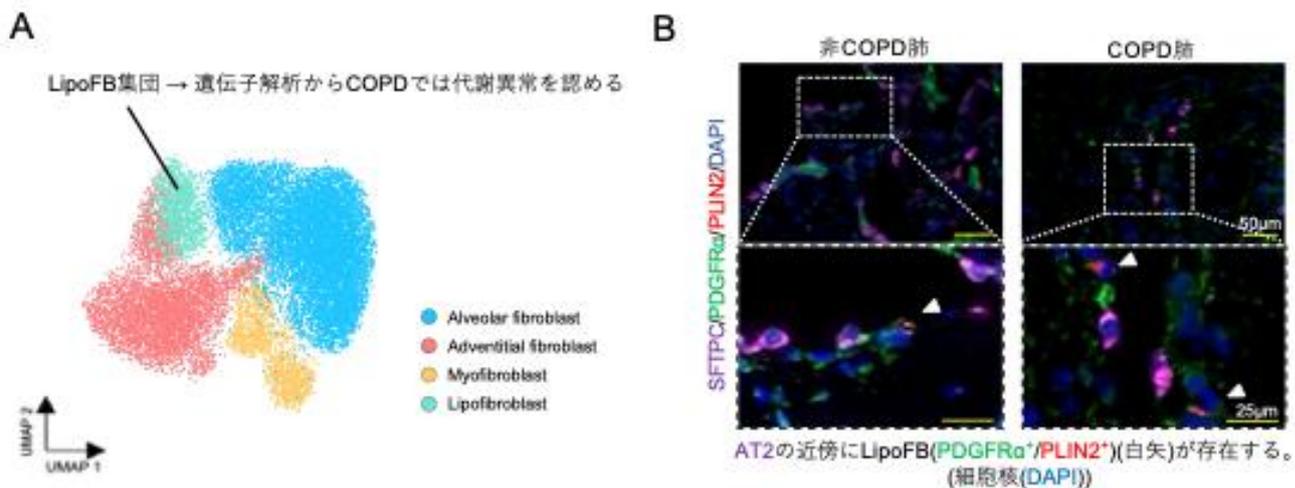
### 2. 研究成果

#### ▶ 喫煙で傷ついた肺に残る修復細胞 LipoFB の代謝異常を解明

既報のデータセットを含む複数のシングルセル RNA-seq データを統合解析し、COPD および非 COPD 肺から計15,000個以上の線維芽細胞を解析した結果、脂質代謝関連遺伝子 APOE や PLIN2を高発現する LipoFB クラ

スターを同定しました(図1A)。LipoFBの割合はCOPDでも大きく減少していない一方で、エネルギー代謝や脂質代謝に関わる遺伝子群の活性が低下しており、数はいるが機能不全に陥った修復細胞であることが明らかになりました。免疫蛍光染色により、PLIN2陽性・PDGFRA陽性のLipoFBがヒト肺胞領域でAT2のすぐ隣に存在することが確認され、肺の幹細胞ニッチを構成していることが示されました(図1B)。

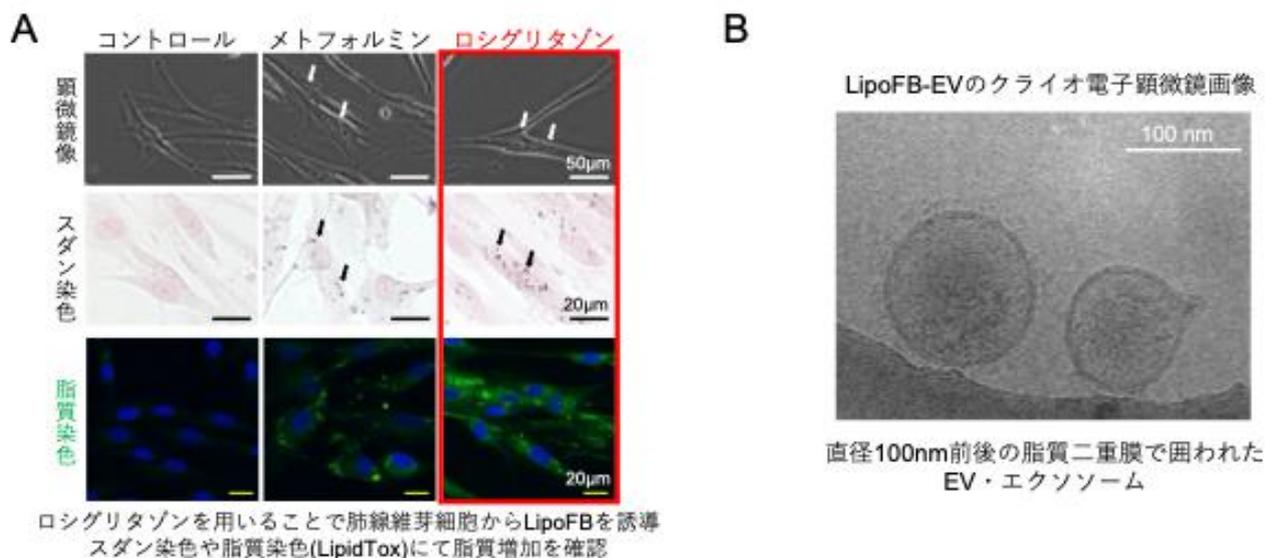
図1



➤ 薬剤で線維芽細胞をLipoFBに変換し、EVを回収

LipoFBは肺内に僅かしか存在しないため、その機能解析のため *in vitro* でヒト肺組織由来の線維芽細胞にPPAR $\gamma$  作動薬ロシグリタゾン投与することで、脂肪滴を豊富に含むLipoFB様細胞へと代謝プログラミングしました。別の薬剤としてメトフォルミンや様々な代謝調節剤を検討しましたが、ロシグリタゾンが最も効率的にLipoFB様細胞を誘導し、脂質関連遺伝子PLIN2、CD36、FGF10、APOEの発現が顕著に上昇しました(図2A)。ロシグリタゾンで誘導したLipoFB様細胞は、肺内に常在するLipoFBと遺伝子発現を比較しても発現プロファイルが類似していることも判明し、その分泌するLipoFB-EVの解析を行いました(図2B)。

図2

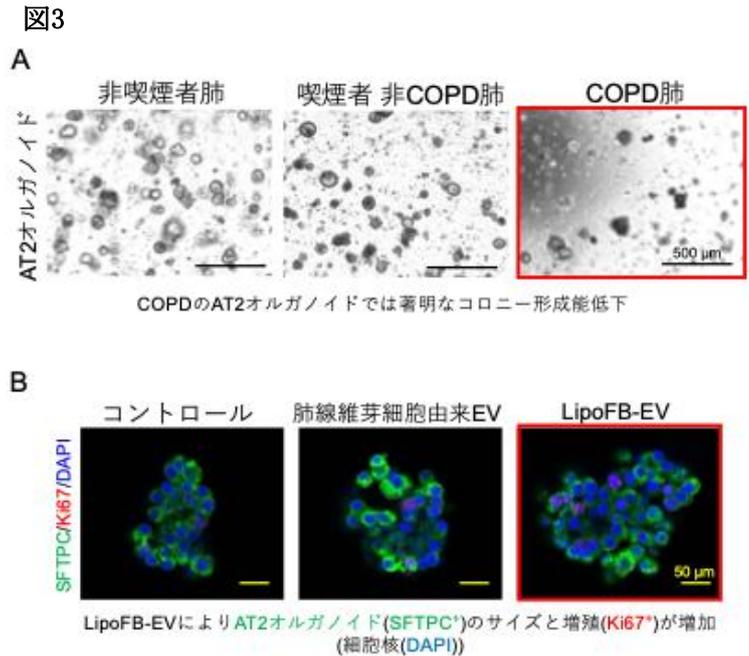


➤ LipoFB-EV が喫煙による炎症・老化・線維化を同時に抑制

ヒト気道上皮細胞にタバコ煙抽出液を暴露すると、老化マーカーp21・p16や炎症性サイトカイン(IL-8、TNF- $\alpha$ )が増加しますが、LipoFB-EV を添加することでこれらの発現が有意に抑制され、細胞老化を示す  $\beta$ -ガラクトシダーゼ染色も減少しました。線維化の中心である線維芽細胞に対しては、TGF- $\beta$  による筋線維芽細胞化( $\alpha$ -SMA、I型コラーゲン、フィブロネクチンの増加)を LipoFB-EV が強力に抑制し、その効果は現在特発性肺線維症(IPF)治療に用いられている抗線維化薬ピルフェニドンやニンテダニブよりも高いことが示されました。

➤ COPD 患者由来 AT2幹細胞の「増える力」を回復

ヒト肺から単離した AT2を用いて3次元オルガノイド培養を行ったところ、COPD 患者由来 AT2は喫煙歴のない健常者と比べ、コロニー形成能が著明に低下していました(図3A)。また、この能力は肺機能指標 FEV1%予測値と有意に関連しており、AT2の再生能低下が COPD の重症化と結びついていることが示されました。LipoFB-EV を添加すると、COPD 由来 AT2オルガノイドのサイズと生存率が大きく改善し、増殖マーカー Ki-67を発現する SFTPC 陽性 AT2細胞が有意に増加しました(図3B)。また非常に興味深いことに、この効果は非喫煙者や非 COPD 喫煙者の AT2では効果が限定的であったことから、「壊れた肺ほど効く」再生促進効果である可能性が示唆されました。



➤ 肺修復を司る鍵「LAT1」をEV中に発見

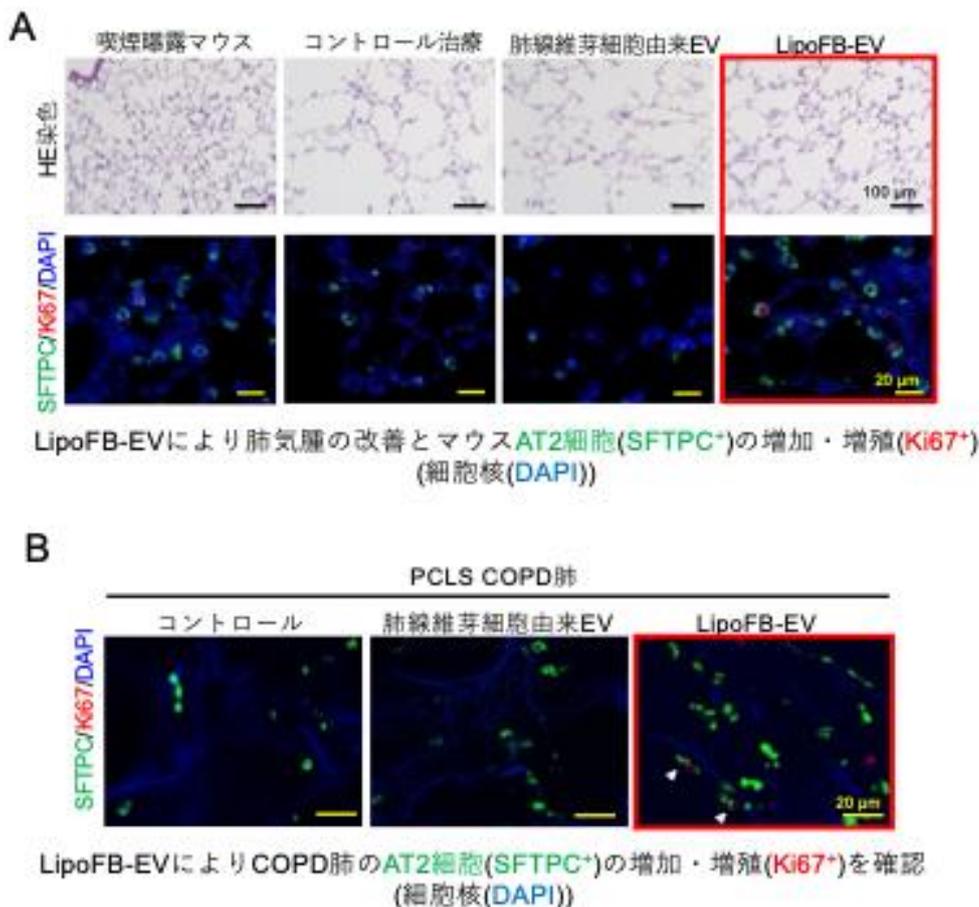
質量分析によるタンパク質解析の結果、LipoFB-EV では、大型中性アミノ酸輸送体 LAT1とその共役分子4F2hc(CD98)が顕著に増加していることが分かりました。LipoFB-EV を AT2オルガノイドに投与すると、細胞表面の LAT1/4F2hc ヘテロダイマーが増加し、放射性同位体標識ロイシンの取り込みが亢進しました。この効果は LAT1阻害薬や LAT1ノックダウン EV では失われ、逆に LAT1を過剰発現させた HEK293由来 EV は、LipoFB-EV と同程度の AT2増殖促進効果を示しました。以上から、LipoFB-EV は LAT1を分子カプセルとして傷ついた肺胞上皮に届け、アミノ酸代謝とエネルギー産生を立て直すことで、幹細胞性の回復と抗線維化、抗老化作用を発揮していると考えられます。

➤ マウス COPD モデルとヒト肺スライスで肺修復効果を検証

2つのマウスモデルを用いて治療効果を検証しました。タバコ煙とウイルス模倣物質を用いた COPD 急性増悪モデルでは、LipoFB-EV の気管内投与により、体重減少・気道炎症・気道リモデリング・呼吸機能低下が有意に改善しました。さらに6か月以上の長期タバコ煙曝露による慢性 COPD モデルでは、肺胞の破壊(肺気腫)、気道線維化、細胞老化マーカーp16の増加がみられましたが、後半3か月間に週1回 LipoFB-EV を投与することで、こ

これらの所見が軽減し、AT2細胞数とその増殖能が回復しました(図4A)。さらに、ヒト COPD 肺から作製したプレジョン・カット・ラング・スライス(PCLS)に LipoFB-EV を添加すると、AT2細胞の増加および活性化が確認され、ヒト組織レベルでも肺修復効果が再現されました(図4B)。

図4



### 3. 今後の展開

本研究で明らかになった LipoFB-EV の作用は、タバコ煙によって傷ついた肺を、薬剤の吸入という患者さんの負担が少ない方法で「内側から修復する」という、新しい再生医療の方向性を示すものです。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の橋渡し研究プログラム(橋渡し拠点:慶應拠点)の支援を受けて推進されています。今後は、研究責任者である藤田雄が設立した東京慈恵会医科大学発ベンチャー「株式会社 EVerMed」とも連携し、本成果の実用化・産業化を加速させていきます。国産のエクソソーム創薬として COPD をはじめとする呼吸器疾患の新規治療法の確立を目指し、その成果を世界へ向けて発信していく計画です。

### 4. 脚注、用語説明

注1. COPD(慢性閉塞性肺疾患):主に喫煙を原因として、気道と肺胞に慢性的な炎症と構造破壊が起こり、息切れや慢性咳嗽を来す進行性の呼吸器疾患。世界の死亡原因の上位を占め、日本でも患者数は500万人以上と推計されています。

注2. II型肺胞上皮細胞(AT2細胞):肺胞の内側を覆う細胞の一種で、界面活性物質を分泌するとともに、自ら分裂してI型肺胞上皮細胞へと分化する「肺胞の幹細胞」として働きます。

注3. Lipofibroblast(LipoFB):肺胞周囲に存在する脂肪滴を多く含む線維芽細胞。AT2細胞のすぐ近くに位置し、脂質や成長因子を供給することで再生ニッチを形成すると考えられています。

注4. エクソソーム/細胞外小胞(Extracellular Vesicle; EV):直径約40~150 nmの脂質二重膜で覆われた小胞で、タンパク質やRNA、脂質などを内包し、細胞間で情報を運ぶ「ナノカプセル」として働きます。

注5. LAT1(L-type amino acid transporter 1):必須アミノ酸ロイシンなど大型中性アミノ酸を細胞内へ運ぶ輸送体。エネルギー代謝や細胞増殖に重要で、LipoFB-EV内に多く含まれ、肺胞上皮の修復を支える鍵分子であることが本研究で示されました。

注6. プレシジョン・カット・ラング・スライス(PCLS):ヒト肺組織を数百 $\mu\text{m}$ 厚にスライスし、立体構造と細胞多様性を保ったまま培養する実験手法。臨床肺組織を用いた薬効検証が可能です。

## 5. 論文タイトル, 著者

掲載誌名: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (<https://academic.oup.com/ajrccm>)

DOI: 10.1093/ajrccm/aamag025

論文タイトル: Extracellular Vesicle Cargo from Lipofibroblasts Mitigates COPD by Alveolar Type II Cell Restoration

著者: Shota Fujimoto<sup>1#</sup>, Yuta Hirano<sup>1#</sup>, Kazuki Kawajiri<sup>1,2</sup>, Masahiro Yoshida<sup>1</sup>, Shun Inukai<sup>1</sup>, Saiko Nishioka<sup>1</sup>, Sachi Matsubayashi<sup>1</sup>, Naoaki Watanabe<sup>1</sup>, Saburo Ito<sup>1</sup>, Shunsuke Minagawa<sup>1</sup>, Hiromichi Hara<sup>1</sup>, Takashi Ohtsuka<sup>3</sup>, Pattama Wiriyasermkul<sup>4,5</sup>, Shushi Nagamori<sup>4,6</sup>, Kazuyoshi Kuwano<sup>1</sup>, Jun Araya<sup>1</sup>, Yu Fujita<sup>1,2,7\*</sup>

著者(日本語表記): 藤本祥太<sup>1#</sup>, 平野悠太<sup>1#</sup>, 川尻寿季<sup>1,2</sup>, 吉田昌弘<sup>1</sup>, 犬養舜<sup>1</sup>, 西岡彩子<sup>1</sup>, 松林沙知<sup>1</sup>, 渡邊直昭<sup>1</sup>, 伊藤三郎<sup>1</sup>, 皆川俊介<sup>1</sup>, 原弘道<sup>1</sup>, 大塚崇<sup>3</sup>, Pattama Wiriyasermkul<sup>4,5</sup>, 永森收志<sup>4,6</sup>, 桑野和善<sup>1</sup>, 荒屋潤<sup>1</sup>, 藤田雄<sup>1,2,7\*</sup>

#共同筆頭著者

\*責任著者

1. 東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科
2. 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター一次世代創薬研究部
3. 東京慈恵会医科大学外科学講座呼吸器外科
4. 東京慈恵会医科大学 システミック・インテリジェンス生命医科学研究センター
5. 岩手大学農学部食料農学科
6. 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター統合栄養医化学研究部
7. 東京慈恵会医科大学エクソソーム医学研究センター

## 6 主な研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究プログラム (橋渡し拠点: 慶應拠点) 「改変型線維芽細胞由来細胞外小胞を用いた COPD に対する肺再生治療」、日本学術振興会科学研究費補助金 (KAKENHI) (JP19K17649、JP21H02930、JP21H03365、JP22H03082) の支援を受けて実施されました。

## 7. 本研究に関する問い合わせ先

東京慈恵会医科大学

総合医科学研究センター次世代創薬研究部

エクソソーム医学研究センター

部長 准教授/センター長 藤田 雄

e-mail: [yuugot@jikei.ac.jp](mailto:yuugot@jikei.ac.jp)

HP: <https://jikei-exosome.com>

## 8 報道機関からのお問い合わせ窓口

学校法人慈恵大学

法人事務局 経営企画部 広報課

電話: 03-5400-1280

e-mail: [koho@jikei.ac.jp](mailto:koho@jikei.ac.jp)

以上