

課題番号 33

間葉系幹細胞の老化と難治性肺疾患

[1] 組織

代表者：大河内 眞也

(東北大学大学院医学系研究科)

対応者：岡田 克典

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：鈴木 拓児 (自治医科大学呼吸器内科学)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

(本研究の目的)

間葉系幹細胞の組織保護作用を応用した難治性疾患新規治療の研究・開発は、近年ますますその重要性を増している。本共同研究では、間葉系幹細胞の老化と難治性肺疾患の関連を研究し、そこから得られた知見を難治性肺疾患（今回は肺線維症）の治療に応用し得るか検討することを目的として研究を行った。

(本研究の概要)

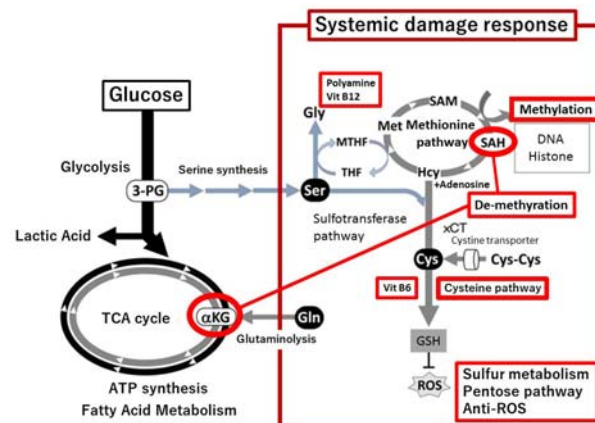
間葉系幹細胞 (MSCs) は脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞に分化可能な骨髄由来の細胞として同定された。現在では各臓器の間質にも MSCs は存在し、障害を受けた細胞への分化・置換、豊富な外分泌能による免疫調整・創傷治癒促進作用などを通して、各臓器の恒常性維持に深く関与すると考えられている。

申請者は、慢性閉塞性肺疾患や特発性間質性肺炎などの難治性肺疾患モデルマウスに対する MSCs の投与（静注、経気管投与）が、組織の恒常性の維持に働くことを示した。作用機序として、MSCs が障害細胞を分化置換する作用は強くなく、MSCs 由来の STC1 (Stanniocalcin-1) 等の液性因子が重要であることを報告した (Mol Ther. 2012. 20: 417, Mol Ther. 2015. 23: 549)。

STC1 が細胞の老化等に関わるかどうか網羅的に検証するため、メタボローム解析を行った。その結果より、STC1 が肺胞上皮細胞、肺線維芽細胞、間葉系幹細胞のメチオニン回路、システイングルタチオン回路などに深く関わることを解明した。

これら回路は、エピジェネテクスや抗酸化ストレスに関連する S-アデノシルメチオニン (SAM)、S-アデノシルホモシステイン (SAH)、ホモシステイン、システイン、グルタチオン、 α -ケトグルタル酸などの合成に関わる。つまり細胞老化にも関連す

る物質の合成に間葉系幹細胞由来液性因子 STC1 が深く関わる可能性が示唆された。現在は STC1 が老化あるいは間質性肺炎のエピジェネテクス (DNA、ヒストン、タンパクに対するメチル化、脱メチル化) に与える影響について評価しているところである。



図、メタボローム解析により間葉系幹細胞由来液性因子 Stanniocalcin-1 (STC1) が深く関与することが示唆されたメチオニン回路、システイン代謝経路、TCA 回路の概略。STC1 は α -ケトグルタル酸、S-アデノシルシステイン (SAM)。システイン、ビタミン B6 の消費を亢進し、S-アデノシルホモシステイン、GSH の産生を亢進する。これらの回路は細胞老化のみならず、細胞全班のエピジェネテクス (メチル化、脱メチル化) に関わり、多彩な生命活動に関与する。

(研究打ち合わせ等の開催状況)

研究成果については、毎週 1 回、受け入れ側である加齢研呼吸器外科のスタッフと集まり、ディスカッションを行っている。また、東北メディカルメガバンク機構のメタボローム解析部門との連携を開始したところである。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度得た研究成果は以下の通りである。

- ① 間葉系幹細胞が分泌する液性因子 Stanniocalcin-1 (STC1) が肺胞上皮細胞や肺線維芽細胞、間葉系幹細胞のメチオニン回路、システイン・グルタチオン代謝経路、 α -ケトグルタル酸の代謝に強い影響を及ぼすことを見いだした。
- ② 上記の結果は、間葉系幹細胞が液性因子 STC1

を分泌することにより、エピジェネティクス (DNA、ヒストン、タンパク等のメチル化・脱メチル化)、酸化ストレスの制御に関わることを示す。

- ③ 上記の生理学的意義について、肺線維症モデルマウスなどを用いて解析していく予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、東北大学加齢医学研究所、東北大学大学院医学系研究科、東北メディカルメガバンクとの交流が飛躍的に活性化し、今後の難治性肺疾患の病態解明・新規治療につながるプロジェクトに発展し得る。今後は学外機関とも共同研究を計画することにより発展が期待される。

[4] 成果資料

- Hirano T, Ohkouchi S (Corresponding Author 17人中2番目), Kurosawa H (17人中16番目), Ichinose M. Peripheral Alveolar Nitric Oxide Concentration Reflects Alveolar Inflammation in Auto-Immune Pulmonary Alveolar Proteinosis. ERJ open research in Press. 2017. 査読有
- Ono M, Saito R, Tominaga J, Okada Y, Ohkouchi S (Corresponding Author), Takemura T. Pathological features of explant lungs with fibrosis in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Respirol Case Rep. 2017, 5: e00255. 査読有
- Tokura S, Nakata K, Ohkouchi S (26人中14番目), Inoue Y. A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. Ann Am Thorac Soc. 2017, 14: 1403. 査読有
- Suzuki RA, Ohkouchi S (12人中4番目), Kurosawa H. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Spirometry as Indicators of Inhalation Exposure to Chemical Agents in Pathology Workers. J Occup Environ Med. 2017, 59: 467. 査読有
- Ohkouchi S (18人中1番目), Kurosawa H (18人中16番目), Tazawa R. Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. Ann Am Thorac Soc. 2017, 14: 1298. 査読有
- Tode N, Ohkouchi S (19人中6番目), Nukiwa T. Exome sequencing deciphers a germline MET mutation in familial epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. Cancer Sci. 2017, 108: 1263. 査読有
- Watanabe T, Kanehira M (11人中8番目), Ohkouchi S (11人中9番目), Okada Y (11人中11番目). Mesenchymal stem cells attenuate ischemia-reperfusion injury after prolonged cold ischemia in a mouse model of lung transplantation: a preliminary study. Surg Today. 2017, 47:425. 査読有
- Ohkouchi S (Corresponding Author 10人中1番目), Ono M, Kurosawa H (10人中10番目). Myriad Functions of Stanniocalcin-1 (STC1) Cover Multiple Therapeutic Targets in the Complicated Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015, 9(Suppl 1):91. 査読有
- Akasaka K, Ohkouchi S (16人中4番目), Nakata K. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2015, 15: 88. 査読有
0. Akasaka K, Ohkouchi S (22人中13番目), Tazawa R, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015, 308: 105. 査読有
1. Ono M, Ohkouchi S (Corresponding Author 14人中2番目), Kanehira M (14人中3番目), Nukiwa T, Akaike T, Okada Y (14人中11番目), Kurosawa H (14人中12番目), Ichinose M. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1. Mol Ther. 2015, 23: 549. 査読有
2. Kanehira M (10人中1番目), Ohkouchi S (10人中6番目), Harigae H. Human marrow stromal cells downsize the stem cell fraction of lung cancers by fibroblast growth factor 10. Mol Cell Biol. 2014, 34:2848. 査読有
3. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators (include Ohkouchi S). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014, 370:2071. 査読有
4. Tazawa R, Ohkouchi S (21人中7番目), Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. Chest. 2014, 145, 729-37. 査読有