

## COVID-19 関連心筋炎に対する治療薬及び予防薬の開発

松岡 研

大阪大学 大学院医学系研究科 医化学

### 【研究の背景】

我々はラット自己免疫性心筋炎モデルの一細胞シークエンスにおいてリンパ球浸潤の足場となる活性化線維芽細胞集団を同定した。これらの線維芽細胞集団では、本来血管内皮にのみ発現する接着因子 Vcam-1 が特異的に高発現していた。さらに VLA-4 (Vcam1 リガンド) 中和抗体の投与によりマウスリンパ球性心筋炎の予後が劇的に改善したため、心筋炎に対する有効な治療手段として用途特許出願をおこなった。一方、Covid-19 関連心筋炎においても免疫細胞の主体は VLA-4 を発現するリンパ球である。また当院における Covid-19 関連心筋炎症例の血清 Vcam-1 は病態と相関して増減し、Covid-19 心筋炎においても抗 VLA-4 療法が有効である可能性が高い。そこで本研究において Covid-19 関連心筋炎における抗 VLA-4 療法の非臨床 POC の取得を試みる。

### 【目 的】

1. COVID-19 関連心筋炎に対する抗 VLA-4 療法の非臨床 POC 取得
2. COVID-19 関連ヒト心筋炎においても Vcam-1/VLA-4 経路の関与を検証し、抗 VLA-4 療法の臨床治験開始につなげる

### 【方 法】

1. COVID-19 関連心筋炎に対する抗 VLA-4 療法の非臨床 POC 取得  
COVID-19 関連心筋炎に類似した病理像を呈する心筋炎モデルである PD-1 KO 心筋炎モデルマウスにおいて、VLA-4 阻害剤を投与し治療効果を検証した。
2. COVID-19 関連ヒト心筋炎において Vcam-1/VLA-4 経路の関与を検証し、抗 VLA-4 療法の臨床治験開始につなげる  
COVID-19 関連ヒト心筋炎の病理検体を用いて、Vcam-1/VLA-4 の免疫染色及び空間トランスクリプトーム解析により、Vcam-1/VLA-4 の発現を検証した。

### 【結 果】

1. COVID-19 関連心筋炎に対する抗 VLA-4 療法の非臨床 POC 取得  
COVID-19 関連心筋炎に類似した病理像を呈する心筋炎モデルである PD-1 KO 心筋炎モデルマウスにおいて、VLA-4 阻害剤を投与することにより、有意に生存予後及び心機能の改善が示され、非臨床 POC を取得した。
2. COVID-19 関連ヒト心筋炎において Vcam-1/VLA-4 経路の関与を検証し、抗 VLA-4 療法の臨床治験開始につなげる  
Vcam-1/VLA-4 の免疫染色については、本研究期間では免疫染色の条件検討を行った。VLA-4 は良い抗体がなく未だに条件検討中であるが、Vcam-1 は条件検討が整ったため、今後実際の Covid-19 心筋炎病理検体で検証する予定である。

一方、空間トランスクリプトーム解析では Covid-19 心筋炎検体において、Vcam-1/VLA-4 の発現上昇を認めた。

### 【考 察】

COVID-19 関連心筋炎に類似した病理像を呈する心筋炎モデルである PD-1 KO 心筋炎モデルマウスにおいて、VLA-4 阻害剤治療の非臨床 POC を取得し、空間トランスクリプトーム解析でヒト Covid-19 心筋炎検体でも Vcam-1/VLA-4 の発現増加が確認できたため、ヒト Covid-19 心筋炎に対しても抗 VLA-4 療法が有効である可能性が高いと考える。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究によりヒト Covid-19 心筋炎を含むリンパ球性心筋炎に対しても抗 VLA-4 療法が有効である可能性が高いことが示唆されたため、今後臨床試験に進む予定にしている。臨床 POC が取得できれば、未だ有効な治療法が存在しないリンパ球性心筋炎の予後を改善させる有効な治療法となり得るため、臨床への貢献度は非常に大きいと考える。