

老化細胞除去ワクチンによる心不全治療効果の検証

勝海悟郎

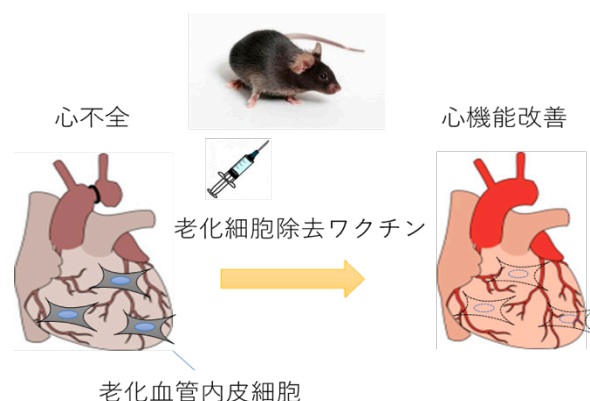
順天堂大学医学部内科学教室 循環器内科学講座

【研究の背景】

近年「senolysis」と称する老化細胞を特異的に除去する治療法が開発され、老齢マウスや加齢関連疾患モデルマウスに senolysis を施すと個体老化が抑制され、様々な加齢関連疾患の発症・進行を抑制し、寿命を延長しうることが明らかとなった。これらの研究成果を受け、senolysis が次世代の抗老化治療法として注目を浴び、臨床応用に向けた研究が世界中で進められるようになった。

申請者が所属する研究グループでは、以前より細胞老化と心血管代謝疾患の関連について多くの研究成果を報告しており、過去に心不全時には血管内皮細胞の老化や骨髄由来細胞の老化が見られ、心不全の病態促進に寄与することを報告した^{1,2)}。また、近年は細胞老化に伴い発現が増加する細胞表面蛋白として /glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB)を同定し、同蛋白に対する老化細胞除去ワクチンを開発した^{3,4)}。抗 GPNMB 老化細胞除去ワクチンは糖尿病・動脈硬化・早老症・老齢の各種マウスモデルにおいて病態改善効果を認めたことを昨年報告した。最近では老化細胞で GPNMB と同様に発現が増加する細胞表面蛋白の中から ICAM1 に着目し、同分子に対するワクチンを開発した。ICAM1 は先述の研究で老化血管内皮細胞上に豊富に発現し、心不全増悪に寄与することから同分子を標的としたワクチンが心不全に対して有効ではないかと仮説を立て、本研究を実施した。

図. 本研究の概要



【目 的】

本研究の目的は老化血管内皮細胞において発現が増加する細胞表面蛋白を標的とした老化細胞除去ワクチンによる心不全治療効果の検証である。近年申請者らが開発した老化細胞除去ワクチンが糖尿病や動脈硬化と言った様々な加齢関連疾患で疾患治療効果を示すことや加齢による個体老化形質の改善に寄与することが分かり、心不全においても同様の効果を発揮するか心不全マウスモデルを用いて検証することとした。

【方 法】

本研究の検証のため、心不全モデルマウスとして横行大動脈縮窄モデルを用い、ICAM1 ワクチンの効果を検証した。ICAM1 ワクチンは共同研究者に作成いただいた。8 週齢のマウス PBS に溶解した Icam1 ペプチド 10ug を等量の TiterMax Gold アジュヴァントとよく混和し、9 週齢および 11 週齢時に皮下接種した。その後 13 週齢時に全身麻酔下に横行大動脈縮窄手術を施し、15 週齢時に心エコーを実施、18 週齢時に組織採取を行った。心臓組織はその後各種組織学的染色および RT-PCR 法による遺伝子発現量の評価に供した。

【結 果】

既報の通り横行大動脈縮窄術を施したマウスの心臓では心エコーで有意な左室肥大、左室拡大、収縮能 (FS) 低下が認められたが、ICAM1 ワクチンを接種した個体では、左室肥大は軽微な改善にとどまるものの、左室拡大、収縮能は有意な改善を認めた (図 1a)。心臓組織における細胞老化マーカー Cdkn2a (p16) および Cdkn1a (p21)、ワクチンの標的である Icam1 はいずれも横行大動脈縮窄術を施したマウスにおいて有意な増加を認めた一方、ワクチン接種群ではいずれも有意な低下を認めた (図 1b)。また、組織学的にも左室肥大自体の改善は乏しかったものの、左室線維化は有意に抑制されていた。

【考 察】

我々の過去の研究で、心不全時には心臓血管内皮細胞における細胞老化シグナルが活性化し、ICAM1 等の分子の発現増加および心臓炎症の惹起を来すことを報告しており、ICAM1 を標的とした老化細胞除去ワクチンは老化細胞の蓄積減少と心不全の病態改善に有効であることが分かった。興味深いのは圧負荷自体は残存していることから左室肥大の改善は弱く、それにもかかわらず収縮能と線維化が改善した点にあり、このことは既存の心保護薬とは効果の機序が一線を描くことが示唆され、既存薬との組み合わせによる相乗効果が期待できる。本ワクチンの他のモデルマウスにおける効果の検証はまだ実施途中で明確な結論が出ていないが、複数の心不全の病態において有効性を示すことができれば汎用性の高い心不全治療の 1 つとなろう。

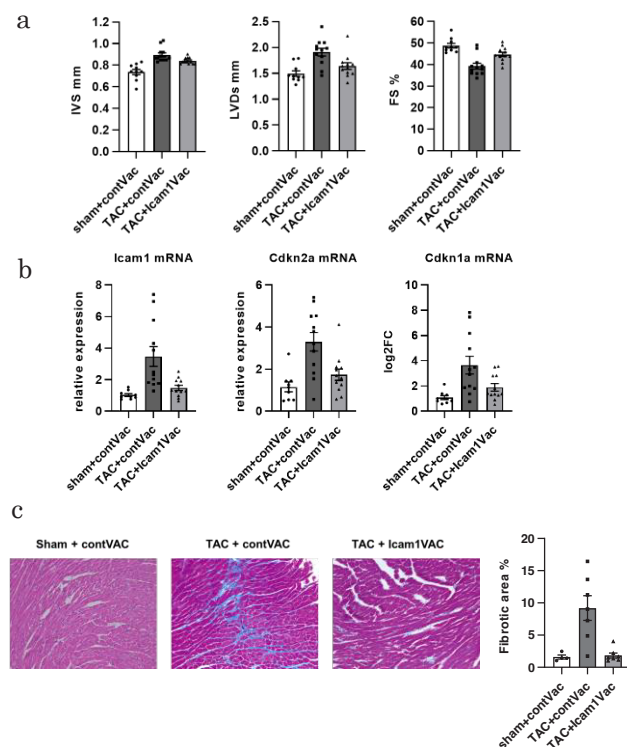
【臨床的意義・臨床への貢献度】

ワクチンは種々のウイルスや細菌に対する感染予防や重症化予防に大きな寄与を果たしていることは言うまでもない。これを外来生物のみならず特定の内因性蛋白等に標的を向けられれば様々な疾患への治療応用が可能となる。さらに我々が開発を進めている老化細胞除去ワクチンは「老化」を治療し健康増進に寄与する次世代の治療として期待されており、社会実装によるインパクトは極めて大きいと考える。また、心不全においてもワクチンによる治療法は現状確立したものはなく、循環器領域においても大きな期待の持てる新規治療戦略である。本研究で得られた成果はまだマウスでの検証にとどまり、今後ヒトへの応用に向けて多くの課題を克服する必要があるが、ひとたびワクチンが開発されれば広く安価に普及させることが可能となる。本研究を通じてその足掛かりとなる知見を示すことができたことは意義の大きいものと考えている。

【参考・引用文献】

1. Katsuumi G*, Shimizu I*, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M, Wakasugi T, Nakao M, Minamino T. Catecholamine-Induced Senescence of Endothelial Cells and Bone Marrow Cells Promotes Cardiac Dysfunction in Mice. *Int Heart J*. 59(4):837-844,2018. * co-first author
2. Yoshida Y, Shimizu I*, Katsuumi G*, Jiao S, Suda M, Hayashi Y, Minamino T, p53-induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 85:183-98,2015. *co-first author
3. Suda M*, Shimizu I*, Katsuumi G*, Hsiao CL*, Yoshida Y, Matsumoto N, Yoshida Y, Katayama A, Wada J, Seki M,

図 1. 心不全マウスにおける Icam1 老化細胞除去ワクチンの効果



- Suzuki Y, Okuda S, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B regulates lysosomal integrity and lifespan of senescent cells. *Sci Rep.*;12(1):6522,2022. * co-first author
4. Suda M, Shimizu I*, Katsuumi G*, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat Aging*: 1117–1126,2021.* co-first author