

2025 年 8 月 19 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
TNAX Biopharma 株式会社

急性の心筋梗塞・腎障害と慢性臓器不全への進展に対する新規治療薬を開発

急性心筋梗塞や急性腎障害では、救命治療が成功しても、慢性心不全や慢性腎不全に進展する例が多く見られます。これらの発症メカニズムとして、マクロファージや好中球が重要な役割を担っていることを発見し、マウスモデルにおいて有効な、新しい治療薬の開発に成功しました。

急性心筋梗塞や急性腎障害は、臓器への血流の減少や遮断に伴う虚血が原因で、極めて死亡率の高い疾患です。早期に血流を回復させて救命できても、その後、慢性心不全や慢性腎不全などの臓器機能不全へ移行する例が多く見られます。しかし、急性期の組織障害や、これから慢性臓器不全へ至るメカニズムは十分に解明されておらず、有効な治療法もありませんでした。

本研究では、免疫細胞の活性化を抑制する免疫受容体 CD300a に着目し、その遺伝子欠損マウスを用いて急性心筋梗塞や急性腎障害から慢性心不全、慢性腎不全に進展するモデルを作成しました。その結果、CD300a 遺伝子を欠損させると、急性心筋梗塞による心機能低下、および、その後の慢性心不全における心臓の線維化（組織が硬くなる）が減少し、心機能も保たれました。また、急性腎障害による腎機能低下も軽度で、慢性腎不全における腎臓の線維化が減少し、腎機能も保たれました。

そのメカニズムとして、虚血に陥った心臓や腎臓では、CD300a が欠損するとマクロファージによる死細胞の貪食（不要な物質を取り込む作用）が進んで炎症が軽減するとともに、タンパク質 SiglecF の発現の低い SiglecF^{-/lo} 好中球からの血管新生因子や抗線維化因子の産生が増加し、慢性臓器不全への移行が抑制されることを解明しました。さらに、CD300a に対する中和抗体をマウスに投与したところ、CD300a 遺伝子欠損マウスと同様に、慢性心不全や慢性腎不全への移行が抑制されました。

今後、ヒト化抗ヒト CD300A 中和抗体を用いて、ヒトに対する有効性や安全性を検証し、心臓や腎臓の急性組織障害や慢性臓器不全に対する有効な治療薬の開発を目指します。

研究代表者

筑波大学医学医療系

澁谷 彰 特任教授

TNAX Biopharma株式会社

阿部 史枝 研究開発部 アソシエイト リサーチ サイエンティスト

研究の背景

急性心筋梗塞や急性腎障害は、臓器へ供給される血流の減少や遮断に伴う虚血が原因であり、極めて死亡率の高い疾患です。また、救命できたとしても、組織障害が進行して、慢性心不全や慢性腎不全といった臓器機能不全に至る例が多く見られます。急性期、慢性期とも有効な予防法や治療法の開発が求められています。

心臓や腎臓などの臓器では、虚血後の急性期においては大量の死細胞が出現します。これらの死細胞からは種々のダメージ関連分子パターン (DAMPs; Damage-associated molecular patterns) ^{注1)} と呼ばれるタンパク質や核酸が放出され、免疫細胞を活性化し、炎症を引き起こします。この炎症が遷延すると、時間経過につれて臓器の線維化を引き起こして臓器機能不全に至ると考えられています。しかし、急性期の炎症や、これから慢性期の臓器機能不全への移行するメカニズムはまだ十分に解明されておらず、有効な治療法也没有ませんでした。

本研究グループは、これまでに、マクロファージや樹状細胞、好中球などの免疫細胞に発現し、これらの細胞の活性化を抑制する細胞膜上の分子である免疫受容体 CD300a を発見し (Yotsumoto et al., *Journal of Experimental Medicine*, 2003)、これが死細胞の細胞膜上に特異的に表出するリン脂質の一つであるフォスファチジルセリンの受容体であることを明らかにしました (Nakahashi-Oda et al., *Journal of Experimental Medicine* 2012, Nakahashi-Oda et al., *Nature Immunology* 2016)。さらに、CD300a は、脳梗塞において、マクロファージによる死細胞の貪食 (不要な物質を取り込む作用) を抑制し、脳組織の損傷や神経症状を悪化させることを見いだしています (Nakahashi-Oda et al., *Science Immunology* 2021)。

研究内容と成果

本研究では、CD300a 遺伝子欠損 (*Cd300a*^{-/-}) マウスと、野生型 (WT) マウスに対して、心臓や腎臓への血管を一定時間遮断した後に血流を再開させると急性心筋梗塞や急性腎障害が発症し、その後慢性心不全や慢性腎不全に至るモデルマウスをそれぞれ作製しました。その結果、CD300a 遺伝子を欠損させたマウスでは、野生型マウスと比較して、急性心筋梗塞による心機能低下が減少するとともに、その後の慢性心不全における心臓の線維化 (組織が硬くなる) が減少し、心機能も保たれていることが分かりました (図1)。また、急性腎障害による腎機能低下も軽度で、慢性腎不全における腎臓の線維化が減少しており、腎機能も保たれていることが分かりました (図2)。

また、これらのメカニズムとして、2つの免疫細胞が関与していることを明らかにしました。すなわち、CD300a 遺伝子を欠損させたマウスでは、野生型マウスと比較して、心臓および腎臓のマクロファージによる死細胞の貪食が亢進し、DAMPs の放出が低下し、臓器の炎症が軽減していることを見いだしました。また、CD300a 遺伝子欠損マウスの心臓や腎臓では、野生型マウスと比較して、タンパク質 SiglecF ^{注2)} の発現の低い (SiglecF^{-/lo}) 好中球 (白血球の一種) が増加しており、これが血管新生関連遺伝子と抗線維化遺伝子を発現することを発見しました (図3)。これらのことから、虚血に陥った心臓や腎臓では、CD300a が欠損するとマクロファージによる死細胞の貪食が亢進し炎症が軽減するとともに、SiglecF^{-/lo} 好中球から血管新生因子や抗線維化因子の産生が増加することにより、慢性心不全や慢性腎不全の発症が抑制されていると考えられます (図4)。

これらの結果に基づき、CD300a の機能を阻害する抗体 (抗 CD300a 抗体) を作製しました。これを心筋梗塞や急性腎障害を誘導したマウスに投与したところ、慢性心不全や慢性腎不全の病態が軽減しました。さらにヒト化抗ヒト CD300A 抗体^{注3)}を樹立し、急性腎障害を誘導したヒト化マウス^{注4)}に投与すると、腎機能が改善することが明らかになりました (図5)。

今後の展開

今後、本研究で樹立したヒト化抗ヒト CD300A 抗体の安全性や心筋梗塞や急性腎障害に対する有効性を検証し、これらの疾患に対する、これまでにない画期的な医薬品として開発を進めていく予定です。

参考図

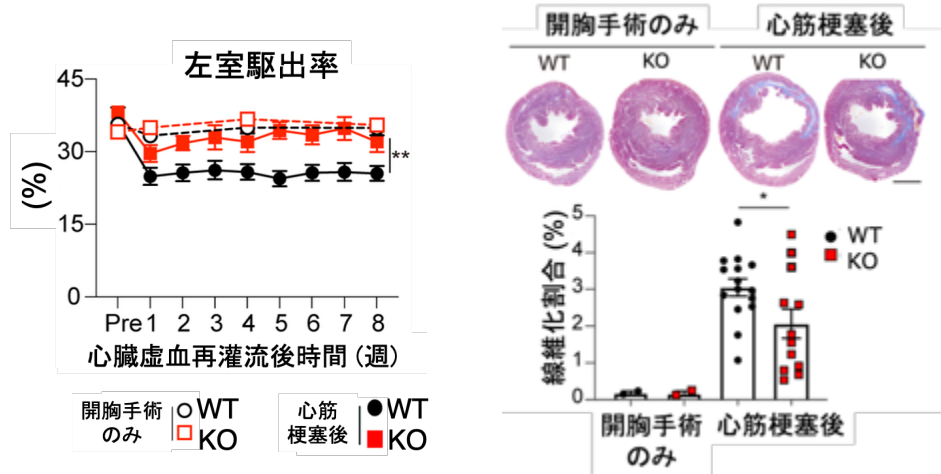


図1 野生型 (WT) マウスと CD300a 遺伝子欠損 (KO) マウスの心筋梗塞 8 週間後までの心機能 (左図) と心臓線維化 (右図)。

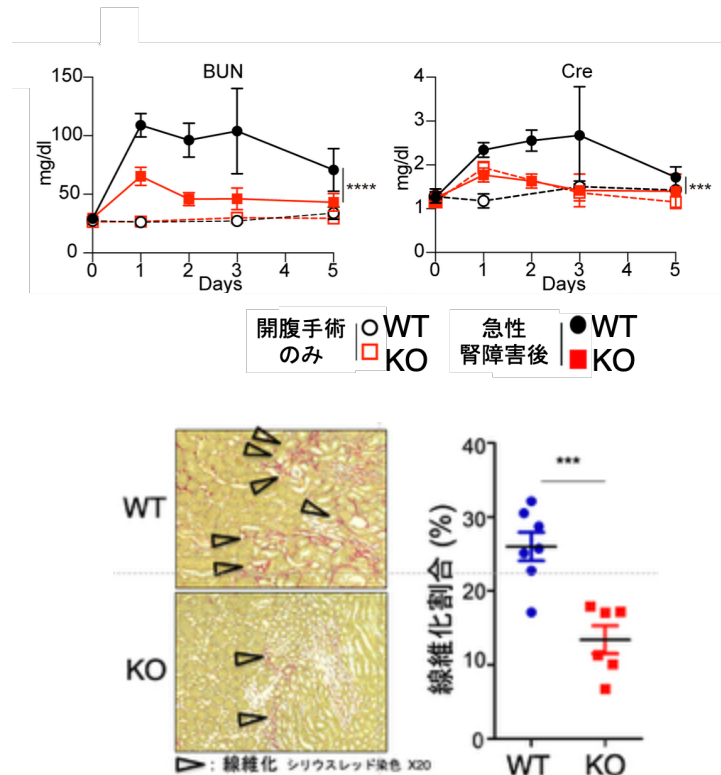


図2 野生型 (WT) マウスと CD300a 遺伝子欠損 (KO) マウスの急性腎障害後の腎機能 (上左図: BUN、上右図 Cre) と急性腎障害 4 週間後の腎臓の病理組織像 (下左図; 線維化部分) および線維化の割合 (下右図)。

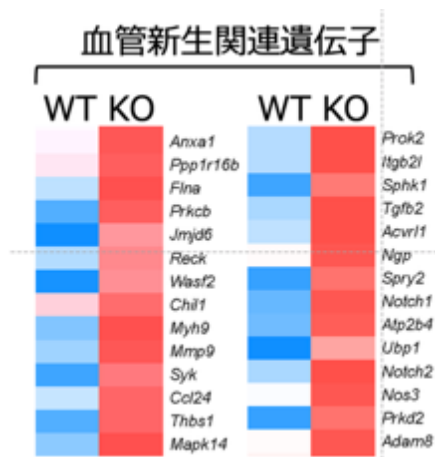


図3 CD300a 遺伝子欠損(KO)マウスで増加している好中球垂集団における、野生型 (WT) マウスと CD300a 遺伝子欠損(KO)マウスの血管新生関連遺伝子の発現。

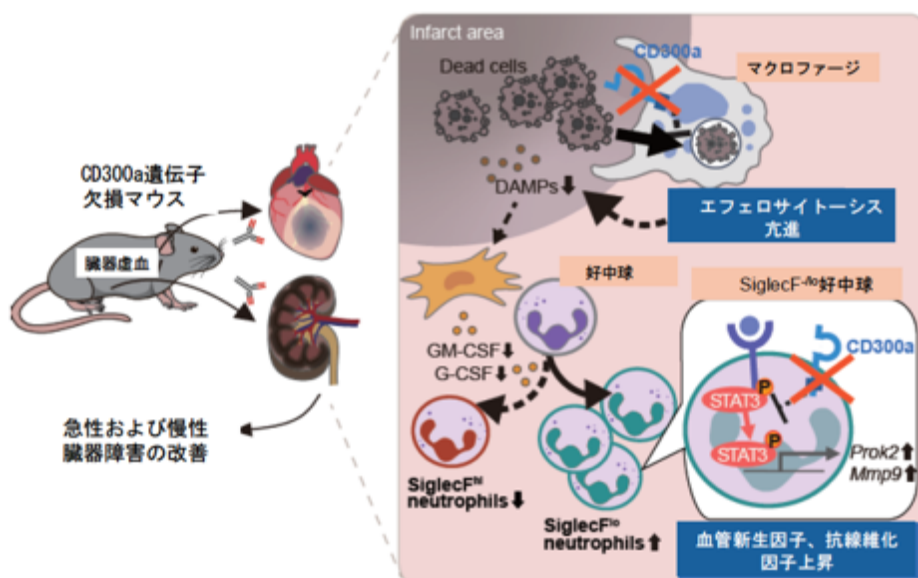


図4 本研究成果の概要。マウスで心筋梗塞および急性腎障害を誘導した際にマクロファージおよび好中球の CD300a の機能を阻害すると、マクロファージによる死細胞の貪食が亢進して炎症が低減し、組織障害が軽減する一方で、SiglecF^{-/-}好中球による血管新生と抗線維化因子の産生が増加し、心臓および臓の線維化とこれらの臓器における機能が改善する。

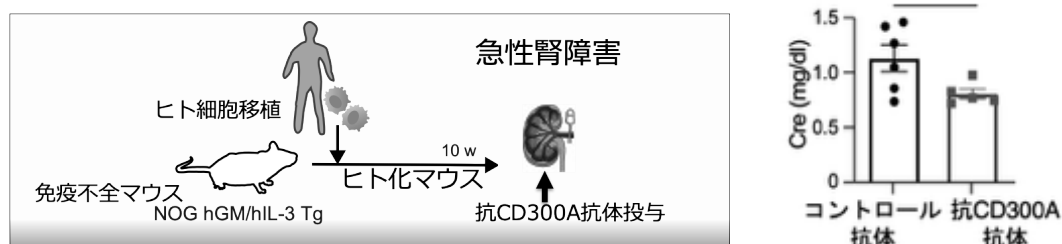


図5 抗ヒト CD300A 抗体またはコントロール抗体を投与して急性腎障害を誘導したヒト化マウス（左図）の 48 時間後の腎機能（右図）。

用語解説

注1) ダメージ関連分子パターン (DAMPs; Damage-associated molecular patterns)

損傷した細胞、死細胞などから細胞外へ分泌される核酸やタンパク分子。免疫細胞を活性化する機能を持つ。

注2) SiglecF

CD170 としても知られるタンパク質。主に免疫細胞表面でシグナル伝達を行う Sialic acid-binding Ig-like lectin (Siglec) ファミリーの一員で、骨髄球系細胞に発現する。

注3) ヒト化抗ヒト CD300A 抗体

アレルギー疾患などの治療薬として用いられる CD300A に特異的に結合するモノクローナル抗体の一種で、マウスなどの非ヒト動物由来の抗体を、ヒトの免疫系に受け入れられやすいように改変したもの。

注4) ヒト化マウス

マウスの遺伝子・細胞・組織の一部が人間の物に置き換わったマウス。本研究では、免疫細胞がヒトの免疫細胞で構成されているマウス。

研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、武田科学振興財団研究助成、アステラス病態代謝研究会研究助成を受けて行われました。また本研究は、筑波大学と TNAX Biopharma 株式会社との共同研究契約に基づいて行われました。

掲載論文

【題 名】 CD300a immunoreceptor regulates ischemic tissue damage and adverse remodeling in the mouse heart and kidney

【著者名】 Nanako Nishiyama, Hitoshi Koizumi, Chigusa Nakahashi-Oda, Satoshi Fujiyama, Xuewei Ng, Hanbin Lee, Fumie Abe, Jinao Li, Yan Xu, Takehito Sugasawa, Kazuko Tajiri, Taketaro Sadahiro, Masaki Ieda, Keiji Tabuchi, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya

【掲載誌】 Journal of Clinical Investigations

【掲載日】 2025 年 7 月 24 日

【DOI】 10.1172/JCI184984

問い合わせ先

【研究に関すること】

小田 ちぐさ (おだ ちぐさ)

筑波大学医学医療系 准教授

URL: <http://immuno-tsukuba.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

TNAX Biopharma株式会社

TEL: 029-853-3474

E-mail: t.mukohira@tnaxbio.com