

2020年度
日本再生医療学会

奨励賞

(臨床部門)

HMGB1はPDGFR α 陽性骨髄間葉系細胞を障害心筋へ誘導し、心筋梗塞後adverse remodeling進行を抑制する

後藤 隆純¹⁾, 宮川 繁¹⁾, 玉井 克人²⁾, 木戸 高志¹⁾, 松浦 良平¹⁾, 澤 芳樹¹⁾

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座

²⁾ 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導学講座

Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Department of Stem Cell Therapy Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

E-mail: t.goto@surg1.med.osaka-u.ac.jp

KEY WORDS

心筋梗塞, adverse remodeling, 骨髄間葉系幹細胞, HMGB1, 再生創薬, endogenous regenerative therapy

Abstract

Objectives : High-mobility group box 1 protein (HMGB1) enhances bone marrow-derived mesenchymal stem cell (BM-MSC) recruitment to damaged tissue to promote tissue regeneration. This study aimed to evaluate whether systemic injection of HMGB1 could promote tissue repair in a rat model of myocardial infarction (MI). **Methods :** HMGB1 (3 mg/kg/day) or PBS (control) was administered to MI rats for 4 days. Cardiac performance and left ventricular remodeling were evaluated by ultrasonography and immunostaining. BM-MSC recruitment to damaged tissue in green fluorescent protein-bone marrow transplantation (GFP-BMT) models was evaluated by immunostaining and intra-vital imaging using two-photon microscopy. **Results :** At four weeks, left ventricular ejection fraction was significantly improved in HMGB1 group compared to that in the control. Interstitial fibrosis and cardiomyocyte hypertrophy were also significantly attenuated in the HMGB1 group compared to the control. VEGF mRNA expression was significantly higher in the HMGB1 group than in the control. In GFP-BMT rats, GFP⁺/PDGFR α ⁺ cells were significantly mobilized to the peri-infarction area in the HMGB1 group compared to that in the control, leading to the formation of newly developed vasculature. **Conclusions :** Systemic administration of HMGB1 induced angiogenesis and reduced fibrosis by recruiting PDGFR α ⁺ mesenchymal cells from the BM, suggesting that HMGB1 administration might be a novel regenerative treatment for MI.

はじめに

心筋梗塞後の遠隔期死亡原因として、心筋のadverse remodeling進行による慢性心不全が問題となっている¹⁾²⁾。梗塞心筋に対する種々の幹細胞を用いた再生治療は、梗塞後adverse remodelingを抑制する効果があることが、心筋梗塞モデル動物を用いた*in vivo*試験で多数報告されており³⁾⁻⁹⁾、すでに骨格筋芽細胞やiPS由来心筋細胞を用いた臨床応用が始まっている。幹細胞と同じ再生効果を発揮する再生創薬の分野は依然として開発途上であり、細胞治療の機序を解明し新たな心不全治療薬を開発することが望まれている。

近年、骨髄由来間葉系幹細胞(bone marrow derived mesenchymal stem cell; BM-MSC)を障害組織へ誘導し組織再生を促進させる因子であるHigh mobility group box1 (HMGB1)が組織リモデリングを抑制する薬剤候補として注目されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。一方、HMGB1は炎症メディエーターとしての生理作用も併せ持ち、Toll-like receptor-2/-4 (TLR-2/-4)やReceptor for advanced glycation end product (RAGE)とHMGB1対応ドメインが結合することで全身性炎症を惹起する¹³⁾⁻¹⁵⁾。大阪大学大学院医学系研究科では、これらの既知のHMGB1の炎症関連ドメインを排除し、新たにshort lengthのHMGB1 peptideを開発した¹⁰⁾¹²⁾¹⁶⁾。本HMGB1 peptideは、BM-MSCを自己骨髄から障害組