

土屋 淳紀

教授 消化器内科学教室
(消化器内科、再生医療、線維化、細胞外小胞)

細胞外小胞(エクソソーム)は細胞から産生される100nm前後の非常に小さい小胞で、脂質二重膜に覆われ安定で、内部に多くのタンパク質やmiRNA等の核酸を含有する事から、治療やバイオマーカーに新たな可能性があると期待されています。

私は新潟大学時代、間葉系幹細胞の細胞外小胞を活用した肝硬変に対する治療開発を目指して研究をしたり、患者血清中の細胞外小胞をプロテオミクス解析により発現タンパク質を解析する事で新たなバイオマーカーの開発を行いました。miRNAを活用したバイオマーカーの開発も理論的には可能です。

KEYWORDS

- 細胞外小胞
- エクソソーム
- マクロファージ
- 間葉系幹細胞
- 肝硬変

SEEDS

- 細胞外小胞の採取
- 解析技術
- マクロファージなどをターゲットとした細胞外小胞を用いた治療法開発

NEEDS

- 細胞外小胞を改変する為の技術
- マーカー候補タンパク質やmiRNAを効率よく測定できる技術

1) 間葉系幹細胞の細胞外小胞を活用した肝硬変に対する治療開発について

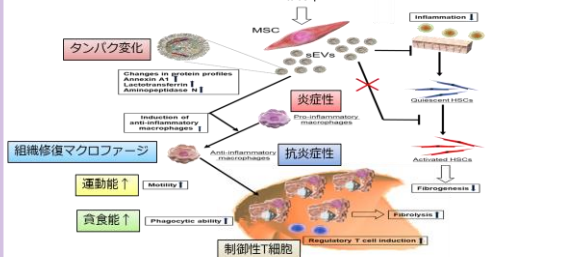
私はIFN γ であらかじめ刺激した間葉系幹細胞が産生する細胞外小胞は、マクロファージを抗炎症性で、食食能や遊走能も高い組織修復効果が高いマクロファージへと誘導する事を見いだしました。

【関連する特許及び論文】

マクロファージの誘導方法、抗炎症性マクロファージの誘導剤及び医薬組成物、発明者：寺井崇二、土屋 淳紀、竹内 卓、出願人：国立大学法人新潟大学PCT/JP2020/9639、(特願2019-042795)

Takeuchi S, Tsuchiya A. et al. Small extracellular vesicles derived from interferon- γ pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis. NPJ Regen Med. Mar 30;6(1):19, 2021.

細胞外小胞の質を変えることで治療効果が変わる



Takeuchi S, Tsuchiya A, Terai et al. Npj Regenerative Medicine 2021

細胞外小胞は細胞治療と同等の肝組織修復能力持つ

臨床を目指した次なる準備



2) 肝硬変患者血清中の細胞外小胞から、肝線維化マーカーのFibulin-4の発見

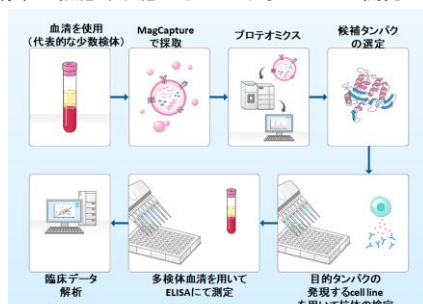
私は、肝硬変患者血清中より細胞外小胞を抽出し、プロテオミクス解析を行い、そこから肝線維化マーカーFibulin-4を発見しました。同様の手法を用いれば分野・疾患をかえて、新たなバイオマーカーを発見する事が可能で、発展性のある手法と考えている。

【関連する特許及び論文】

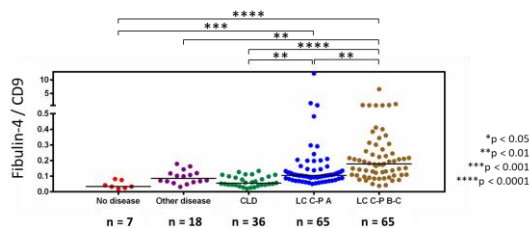
臓器線維症の診断を補助する方法、被験者における臓器での強固な線維の構築しやすさを予測する方法、及び、臓器線維症の診断用試薬、発明者：土屋淳紀、寺井崇二、植田幸嗣、出願人：国立大学法人新潟大学 特願2019-042795、特願2023-014537

Kumagai M, Tsuchiya A. et al. Fibulin-4 as a potential extracellular vesicle marker of fibrosis in patients with cirrhosis. FEBS Open Bio. 2024 Aug;14(8):1264-1276.

血清中の細胞外小胞からのバイオマーカー開発の流れ



Fibulin-4 / CD9 (n = 191)



Fibulin-4 / CD9は肝臓の線維化の程度の悪化に応じて上昇した

これらの治療やバイオマーカー開発は、多くの技術開発により、より高いレベルに導く事ができる可能性があります。例えば、治療においては、細胞を遺伝子改変により、高品質の細胞外小胞を産生させる技術、細胞を安定に大量に培養して行く技術、産生された細胞外小胞を効率よく濃縮していく技術等が開発上重要です。バイオマーカー開発においては、目的のタンパク質やmiRNA等を現在はELISA法やPCRにて解析を行っていますが、更なる技術開発で、臨床との距離をより近くにする事を目標にしています。