

【目的】生理的多量体アディポネクチン (APN) は GPI アンカー型膜タンパク T-カドヘリン (Tcad) との高親和性相互作用によって細胞内後期エンドソームに集積し、エクソソーム (Exo) 産生を促進することを見出した。APN や *Tcad* 欠損マウスでは血中 Exo が有意に低下しており、APN は本経路によって全身の Exo レベルをも規定することを明らかにした。Tcad は細胞内シグナル伝達に通常必要とされる細胞内ドメインを有さないが、APN によって、セラミドを Exo に搬出し、内皮細胞のセラミド蓄積を低下させるなどで、不要物・余剰物の除去に機能していることを明らかにした (Obata et al. JCI Insight 2018, Kita et al. JCI 2019)。一方、Exo は miRNA や生理活性タンパク・脂質を内包し、細胞間の情報伝達を担うことで注目される。間葉系幹細胞 (MSCs) 移植療法は様々な心血管疾患に有効性が示されている。興味深いことに、MSCs は Tcad を発現し、APN 添加に応じて Exo 産生が亢進することを見出した。

【方法】マウスに大動脈縮窄 (TAC) を処置し、2 あるいは 4 週間後に心エコー装置を用いて心機能を評価した。ヒト脂肪由来間葉系幹細胞 (hMSCs) は尾静脈より週 3 回投与した。血中 Exo は PEG 及び超遠心法で精製し、Exo マーカータンパクをウェスタンブロットにて評価した。また、フォスファチジルセリンアフェニティー法により精製し、散乱光分析ナノサイトにより粒子数と粒子径分布を評価した。PPAR γ 作動薬ピオグリタゾン は 50 mg/kg を一日 2 回経口投与した。

【結果】野生型 (WT) マウスでは大動脈縮窄 (TAC) 処置 2 週間後に心機能 (EF% 及び FS%) が低下し、ヒト脂肪由来 hMSCs の週 3 回の尾静脈投与により有意に改善した。また投与 hMSCs 由来 Exo が血中に産生されていることを確認した。Exo 生合成複合体分子である *Alix* をノックダウンすることで、hMSCs の多分化能やサイトカイン産生に影響せず、Exo 産生を顕著に抑制できた。このような Exo 産生能欠損 hMSCs (siAlix-MSCs) を投与したところ、血中 Exo の増加が認められず、心機能も有意な改善を示さなかった。これらの心組織及び hMSCs 産生 Exo の RNAseq 解析から、Exo に含まれる複数の主要な miRNAs による遺伝子発現制御が心機能の改善に寄与していると考えられた。次に、hMSCs は Tcad を発現しており、Tcad 依存的かつ培養液に加えた多量体 APN の濃度依存的に Exo 産生が増加すること、APN 欠損マウスへの投与では WT に比して血中への Exo 産生が有意に減弱することを見出した。そこで、APN 欠損マウスに TAC を処置し、MSCs を投与したところ、血中 Exo の有意な増加を認めず、また心機能の有意な改善を認めなかった。一方で、PPAR γ 作動薬投与により血中 APN 量を増加させたところ、MSCs 投与による血中 Exo 量がさらに有意に増加し、心機能改善効果も有意に増強したが、これらの効果は APN 欠損マウスでは認められなかった。また、hMSCs に発現している *Tcad* をノックダウンした細胞 (siTcad-MSCs) では、WT マウスへの投与でも血中 Exo の増加が認められず、心機能の改善効果も有意に減弱した。

間葉系幹細胞 (MSCs) 治療への応用

