

平成30年6月15日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09205

研究課題名(和文) 間葉系幹細胞液性因子による分化制御機構の解明と呼吸器疾患治療への応用

研究課題名(英文) Differential Mechanism of Lung Cells induced by Mesenchymal Stem Cells and the Treatment of Intractable Respiratory Diseases

研究代表者

大河内 眞也 (Ohkouchi, Shinya)

東北大学・事業支援機構・講師

研究者番号：40375035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は間葉系細胞由来液性因子Stanniocalcin-1が持つ多彩な生理作用を統一的に説明する分子メカニズムを明らかにするため、STC1が肺微小環境代謝に与える影響についてメタボローム解析を行った。その結果、STC1が生体の障害ストレス応答反応の基盤となるシステイン・メチオニン代謝経路をコントロールすることを発見した。システイン・メチオニン代謝経路はDNAヒストンのエピジェネティクスな修飾、レドックス活性を持つ活性イオウ種の合成、葉酸代謝等に中心的な役割を持つ。これらの知見は、肺細胞の恒常性維持、分化制御機構に関連する病態解明に関わり、線維症の新規治療開発に役立つと考える。

研究成果の概要(英文)：We showed that stanniocalcin-1 (STC1) released from mesenchymal stem cells control the mitochondrial respiration and wound healing signals in alveolar macrophage and lung epithelial cells under oxidative and endoplasmic reticulum stresses. STC1 intra-tracheal injection ameliorate bleomycin induced pulmonary fibrosis in animal model. At this time, we report the metabolome analyses to elucidate the molecular mechanism of STC1 which ameliorate the fibrosis. The results showed that STC1 control the cysteine and methionine metabolism strongly. This pathway regulates the methylation and de-methylation of DNA and histone and the synthesis of DNA, reactive sulfur species (RSS) with redox activities, and manage the stress response of the organs. These things suggest new insights of pathology of pulmonary fibrosis to us.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺線維症 間葉系幹細胞 エピジェネティクス

## 1. 研究開始当初の背景

間葉系幹細胞液性因子 Stanniocalcin-1 による肺線維症抑制作用について、肺構成細胞の分化制御への関わり方については不明であった。

## 2. 研究の目的

肺線維症の新規治療開発

## 3. 研究の方法

Stanniocalcin-1 が肺構成細胞に与える分化制御作用について、明らかにするために、メタボロームを行い、分化制御作用に関わると考えられる物質の動きについて解明することを試みた。

## 4. 研究成果

Stanniocalcin-1(STC1)は、カルシウムリン代謝、ミトコンドリア呼吸、創傷シグナル、マクロファージの機能調整などに関わる分泌型二量体タンパク質である。種を越え保存されており、生命維持に重要とされるが、詳細な生理作用については不明である。我々は、間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cells) が、酸化ストレス・小胞体ストレスへの曝露、組織修復に関わる TGFbeta1・PDGF 等の存在により STC1 を大量に分泌することを発見した。また、STC1 の経気道投与がマウスのブレオマイシンモデルの肺線維化を抑制することを発見した。STC1 が持つ多彩な生理作用を統一的に説明する分子メカニズムを明らかにするため、STC1 が肺微小環境代謝に与える影響についてメタボローム解析を行った。その結果、STC1 が生体の障害ストレス応答反応の基盤となるシステイン・メチオニン代謝経路をコントロールすることを発見した。システイン・メチオニン代謝経路は DNA ヒストンのエピジェネティクスな修飾、レドックス活性を持つ活性イオウ種の

合成、葉酸代謝、あるいは細胞の分化等に中心的な役割を持つ。これらの知見は、肺の恒常性維持に関連する新規の病態解明と、線維症の新規治療開発に役立つ可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1. Hirano T, Ohkouchi S (Corresponding Author 17人中2番目), Kurosawa H (17人中16番目), Ichinose M. Peripheral Alveolar Nitric Oxide Concentration Reflects Alveolar Inflammation in Auto-Immune Pulmonary Alveolar Proteinosis. ERJ Open Research. 2018, 23: 4(1). doi: 10.1183/23120541.00071-2017. eCollection 2018 Jan. 査読有
2. Ono M, Saito R, Tominaga J, Okada Y, Ohkouchi S (Corresponding Author), Takemura T. Pathological features of explant lungs with fibrosis in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Respirol Case Rep. 2017, 5: e00255. doi: 10.1002/rcr2.255. 査読有
3. Tokura S, Nakata K, Ohkouchi S (26人中14番目), Inoue Y. A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. Ann Am Thorac Soc. 2017, 14: 1403. doi: 10.1513/AnnalsATS. 201607-574OC. 査読有
4. Suzuki RA, Ohkouchi S (12人中4番目), Kurosawa H. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Spirometry

- as Indicators of Inhalation Exposure to Chemical Agents in Pathology Workers. *J Occup Environ Med.* 2017, 59: 467. doi: 10.1097/JOM.0000000000000976. 査読有
5. Ohkouchi S (First Author 18 人中 1 番目), Kurosawa H (18 人中 16 番目), Tazawa R. Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2017, 14: 1298. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-892B C. 査読有
  6. Tode N, Ohkouchi S (19 人中 6 番目), Nukiwa T. Exome sequencing deciphers a germline MET mutation in familial epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Cancer Sci.* 2017, 108: 1263. doi: 10.1111/cas.13233. 査読有
  7. Watanabe T, Kanehira M (11 人中 8 番目), Ohkouchi S (11 人中 9 番目), Okada Y (11 人中 11 番目). Mesenchymal stem cells attenuate ischemia-reperfusion injury after prolonged cold ischemia in a mouse model of lung transplantation: a preliminary study. *Surg Today.* 2017, 47:425. doi: 10.1007/s00595-016-1391-8. 査読有
  8. Ohkouchi S (First and Corresponding Author 10 人中 1 番目), Ono M, Kurosawa H (10 人中 10 番目). Myriad Functions of Stanniocalcin-1 (STC1) Cover Multiple Therapeutic Targets in the Complicated Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015, 9(Suppl 1):91. doi: 10.4137/CCRPM.S23285 査読有
  9. Akasaka K, Ohkouchi S (16 人中 4 番目), Nakata K. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015, 15: 88. doi: 10.1186/s12890-015-0085-0. 査読有
  10. Akasaka K, Ohkouchi S (22 人中 13 番目), Tazawa R, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015, 308: 105. doi: 10.1152/ajplung.00239.2014. 査読有
  11. Ono M, Ohkouchi S (Corresponding Author 14 人中 2 番目), Kanehira M (14 人中 3 番目), Nukiwa T, Akaike T, Okada Y (14 人中 11 番目), Kurosawa H (14 人中 12 番目), Ichinose M. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1. *Mol Ther.* 2015, 23: 549. doi: 10.1038/mt.2014.217. 査読有
- [学会発表](計2件)
1. Shinya Ohkouchi, Manabu Ono, Hajime Kurosawa. Mesenchymal Stem Cells Reduce Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Correct Inappropriate Epithelial Mesenchyme Relation in Pulmonary Fibrosis Using Stanniocalcin-1. 18th

Annular meeting, American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT), 2015.

2. Shinya Ohkouchi, Manabu Ono, Hajime Kurosawa. New Promising Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Application Using Wound Healing Facilitator Stanniocalcin-1 (STC1). American Thoracic Society Annual Meeting 2016 (ATS 2016), 2016.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

大河内 眞也 (Ohkouchi, Shinya)

「東北大学・事業支援機構・講師」

研究者番号: 40375035

### (2)研究分担者

### (3)連携研究者

兼平 雅彦 (Kanehira, Masahiko)

「東北大学・大学病院・講師」

研究者番号: 90374941

菊地 利明 (Kikuchi, Toshiaki)

「新潟大学・大学病院・教授」

研究者番号: 10280926

色川 俊也 (Irokawa, Toshiya)

「東北大学・事業支援機構・准教授」

研究者番号: 70375179

小川 浩正 (Ogawa, Hiromasa)

「東北大学・事業支援機構・准教授」

研究者番号: 90361162

黒澤 一 (Kurosawa, Hajime)

「東北大学・事業支援機構・教授」

研究者番号: 60333788

山田 充啓 (Yamada, Mitsuhiko)

「東北大学・大学病院・助教」

研究者番号: 00396483

井上 彰 (Inoue, Akira)

「東北大学・大学病院・教授」

研究者番号: 70361087

### (4)研究協力者

( )