



# FAP(線維芽細胞活性化蛋白)に対するワクチンは、筋線維芽細胞を抑制することによりマウスの心筋線維化を改善する

医学系研究科 健康発達医学寄附講座

寄附講座教授 中神 啓徳

Researchmap <https://researchmap.jp/hironorinakagami>

寄附講座准教授 林 宏樹

Researchmap <https://researchmap.jp/hayashi-hiro>



## 研究の概要

筋線維芽細胞は、高血圧や心筋梗塞などの病態で生じる心筋線維化に関与する主要な細胞である。線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) は筋線維芽細胞活性化の比較的特異的な分子マーカーであり、潜在的な標的分子である。我々は、FAP を標的とするワクチンを用いて、アンジオテンシンおよびフェニレフリン負荷による圧負荷モデルマウスにおいて、筋線維芽細胞の蓄積を抑制し心筋線維症を軽減できることを明らかにした。FAP ワクチン投与マウスにおいて、全身性または臓器特異的な炎症は認められなかった。本研究は、FAP ワクチンが心筋線維症に対する治療ツールとなり得ることを実証した。

## 研究の背景と結果

C57/BL6J 雄マウスに FAP ペプチドワクチンと CpG K3オリゴヌクレオチドアジュバントを併用投与し、抗FAP抗体価の上昇を確認した。28日間のアンジオテンシンII およびフェニレフリン持続投与後、心臓組織における心筋線維化の程度とFAP陽性の筋線維芽細胞数を評価した。

FAP ワクチン接種マウスでは、アンジオテンシンII およびフェニレフリン投与対照マウスと比較して心筋線維化の有意な減少 (3.45 ± 1.11% vs. 8.62 ± 4.79%; P=4.59 × 10<sup>-3</sup>) が認められ、FAP 免疫組

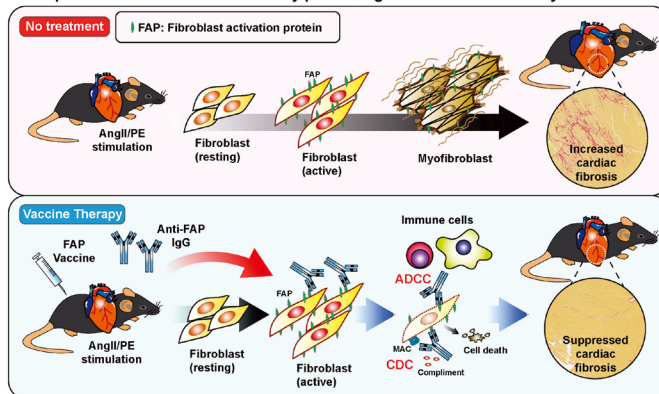
織化学染色により示された FAP 陽性細胞の蓄積も有意に減少していた (4077 ± 1746 vs. 7327 ± 1741 細胞 /mm<sup>2</sup>; P=6.67 × 10<sup>-3</sup>)。FAP ワクチンによる抗体依存性細胞傷害作用に起因する全身性または臓器特異的な炎症は認められなかった。筋線維芽細胞の一時的な活性化は組織修復過程における組織リモデリングに重要な役割を果たすとされているが、FAP ワクチンは心筋梗塞および皮膚損傷モデルの組織リモデリングに影響はなかった。

## 研究の意義と将来展望

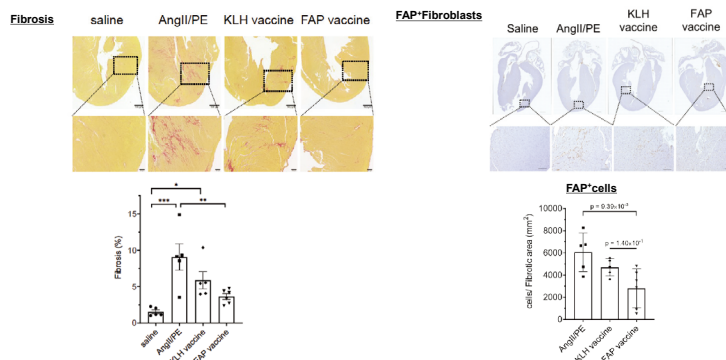
高血圧などの慢性ストレスは心筋線維化を引き起こし、最終的には心室拡大と心肥大を伴う心不全へと進行する。筋線維芽細胞は心筋線維化に関与しており、筋線維芽細胞を標的とする治療は注目を集めている。

筋線維芽細胞は組織修復過程における組織リモデリングに重要な役割を果たすと言われているが、FAP ワクチンは心筋梗塞および皮膚損傷モデルのような急性期疾患の回復期においても影響を認めなかった。本研究は心筋線維症治療における FAP ワクチンの有効性を初めて実証したものである。また本研究は、FAP ワクチン接種または FAP 抗体は、慢性心不全患者のより幅広い患者層への適用可能性が示された。

Graphical abstract, Yoshida et al, A vaccine against fibroblast activation protein improves murine cardiac fibrosis by preventing the accumulation of myofibroblast.



Improvement of cardiac fibrosis by elimination of activated Fibroblast with FAP cell elimination vaccine



特許

論文

参考URL

キーワード

Yoshida, Shota; Hayashi, Hiroki; Kawahara, Takuro et al. A Vaccine against fibroblast activation protein improves murine cardiac fibrosis by preventing the accumulation of myofibroblasts. *Circ Res.* 2025, 136(1), 26-40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325017

<http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/vme/>

心筋線維化、筋線維芽細胞、ワクチン