

自家 iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心筋再生療法の実用化研究

市村 創

信州大学医学部附属病院 心臓血管外科

【研究の背景】

増加する心筋梗塞後心不全に対する新たな治療法として、多能性幹細胞 (ES 細胞/iPS 細胞) 由来心筋細胞を用いた心筋再生療法の可能性が注目されている。これまでの動物実験は、急性心筋梗塞モデルを対象とした異種移植または他家移植による検討が中心で、理想的な再生医療である、「自家」iPS 細胞を用いた「慢性」心筋梗塞モデルに対する心筋細胞移植での有効性は証明されていない。

【目 的】

本研究の目的は、ヒトに近いカニクイザルを用いて慢性心筋梗塞モデルにおける自家 iPS 細胞由来心筋細胞移植治療の有効性と安全性を明らかにすることである。

【方 法】

カニクイザル皮膚組織より iPS 細胞を作製、心筋細胞の分化誘導を行う。作製した心筋細胞を、心筋梗塞後 12 週が経過した慢性心筋梗塞モデルカニクイザルに自家、もしくは他家移植し、移植後の免疫応答、グラフト生着の程度を評価する。生じた免疫反応の状況に応じて、免疫抑制剤の必要性および使用薬剤、使用量などを検討する。

【結 果】

自家移植、他家移植、Vehicle コントロール各群 5 頭、計 15 頭のカニクイザル試験を実施した。各群3頭は細胞移植後4週、残り2頭ずつは移植後12週で心摘出を行った。免疫抑制剤は移植後短期間のみ使用 (特許申請検討のため詳細は秘匿) し、移植後4週間である程度の免疫抑制を得ることが可能であった。現在組織解析を進め、近日中に論文投稿を予定している。

【考 察】

予備試験で自家細胞移植においても免疫反応が出現することが確認され、今回の試験で短期間の免疫抑制剤投与により抑制できる可能性が示された。今後さらに免疫抑制剤の投与プロトコールをブラッシュアップし、臨床応用にむけての足がかりとしたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在、国内外の複数の施設で多能性細胞由来心筋細胞を用いた臨床研究が実施、計画されているが、いずれも「他家」細胞を用いた移植研究であり、免疫抑制剤の使用が前提の試験計画である。これは、多能性幹細胞由来心筋細胞移植に

においてはその細胞作製において膨大なコストがかかるためであり、ストックされたバンク細胞を用いた他家移植が最も現実的な選択肢であることによる。

しかしながら、京都大学 iPS 細胞研究所が提唱する「マイ iPS 細胞」計画が実用化されれば、大幅なコスト削減が可能となり、自家 iPS 細胞を用いた心筋再生治療の実現が期待される。自家移植においては理論的には長期的な免疫抑制剤投与は不要であることが想定され、理想的な心筋再生治療が実現できると考えられるが、自家移植での心筋再生研究は過去に行われていないため、実際の移植における免疫反応については不明なままであった。本研究結果により自家細胞移植のエビデンスが構築され、臨床応用への大きな足がかりとなることが期待される。

【参考・引用文献】

1. Hideki Kobayashi, Shugo Tohyama, Hajime Ichimura, Noburo Ohashi, Shuji Chino, Yusuke Soma, Hidenori Tani, Yuki Tanaka, Xiao Yang, Naoko Shiba, Shin Kadota, Kotaro Haga, Taijun Moriwaki, Yuika Morita-Umei, Tomohiko Umei, Otoya Sekine, Yoshikazu Kishino, Hideaki Kanazawa, Hiroyuki Kawagishi, Mitsuhiko Yamada, Kazumasa Narita, Takafumi Naito, Tatsuichiro Seto, Koichiro Kuwahara, Yuji Shiba, and Keiichi Fukuda. Re generation of non-human primate hearts with human induced pluripotent stem cell-derived cardiac spheroids. *Circulation*, 2024, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064876
2. Hajime Ichimura, Yuji Shiba: Cardiac Regeneration using Pluripotent Stem Cells and Controlling Immune Responses. *Heart, Lung and Circulation*. In press (doi: 10.1016/j.hlc.2022.12.014.) (2022)