

● Information

日本循環器学会 第37回プレスセミナー (2017年12月20日・東京)

司会 横山 斉(福島県立医科大学 医学部 心臓血管外科学講座 教授)

心不全の治療は重症度に応じて行われているが、重症心不全に対する新たな治療として心筋再生医療の臨床応用が進展している。日本循環器学会 第37回プレスセミナーでは、大阪大学心臓血管外科教授 澤芳樹氏が、重症心不全に対する外科治療、心筋再生医療の自己筋芽細胞シート移植とiPS細胞由来心筋細胞シートについて解説し、未来に向けて循環器医療の可能性を考えていく重要性を指摘した。



再生医療の最先端： 心筋シートが重症心不全患者を救う

澤 芳樹 *Yoshiki Sawa*

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科 教授

重症心不全に対する外科治療

わが国では心不全の増加が予測されている。心不全の治療は重症度に応じて行われているが、内科的心不全治療が難しくなった重症あるいは難治性心不全に対しては、僧帽弁形成術、左室形成手術、補助人工心臓(LVAD)、心臓移植などの外科治療が施行されている(図1)。

現在、世界では心臓移植が年間約4000例に行われている¹⁾。一方、日本の心臓移植は2010年の臓器移植法改正後に増加傾向がみられるも



図1 重症心不全(心筋症)に対する外科治療

の、年間約50例にとどまり、今後も心移植待機患者数が増加すると予想されている。日本の医療技術は世界的にみても高いにもかかわらず、救える命が救えていないのが現状である。

LVADは小型化し性能も高くなり、心臓移植までの橋渡し(bridge to transplantation)として重症心不全治療で重要な役割を担う。大阪大学では年間約50例に使用し、3年生存率は約70%であるが、合併症回避率は3年間で20~30%となり、合併症の克服が大きな課題になっている。

進化する心筋再生医療 —自己筋芽細胞シート移植

心不全が不可逆的なステージまで進行してLVADや心臓移植が必要になる前の段階で、患者本人の心臓の機能を改善させQOLの向上を目指すという観点から、再生医療の臨床応用が進められている。

従来は心筋再生医療では、心筋に細胞を直接注入することが試みられたが、移植細胞の死滅、

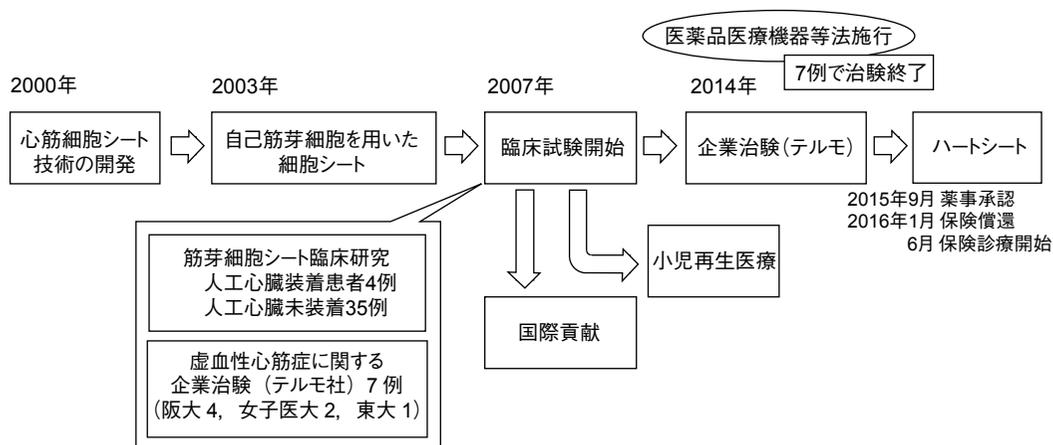


図2 自己筋芽細胞シートによる心筋機能再生治療

限局的な移植効率，注入局所の癒痕化や不整脈の惹起など細胞移植法の有効性と安全性に課題があり，実用化に至った心筋再生医療製品はなかった。

われわれは2000年に，温度応答性ポリマーのN-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm)を用いた細胞シート工学技術を開発した東京女子医科大学の岡野らとの共同研究を開始した。NIPAAmは37°Cで表面が疎水性になり細胞が接着・増殖するが，32°Cより低くなると親水性になって細胞をシートのまま剥がすことが可能になる。その心筋細胞シートを心筋に移植すると，タンパク発現，細胞外マトリックスが維持されたままで心筋と同期拍動する。

われわれは，自己筋芽細胞シート移植が心筋を再生するメカニズムとして，サイトカイン発現や幹細胞誘導により自己修復機転が惹起することを解明した。多くの動物実験を経て，2007年に世界で初めて自己筋芽細胞シートの臨床研究を開始した。最初の症例は体外式LVAD下に移植待機していた拡張型心筋症患者で，自己骨格筋芽細胞シート移植により心機能が改善してLVADから離脱することができ，移植後10年が経過している。

現在までに自己筋芽細胞シートを移植した症例は50例を超えている。初期の14例の約半

数に心機能が改善して左室容積が縮小するリバースリモデリングが認められた。その特徴として，移植前のLVEFが25%以上，左室収縮末期容量係数(ESVI)150mL/m²未満という傾向があり，自己筋芽細胞シート移植の有効例の存在が示唆された。また，生存率が改善する可能性も示されている。

自己筋芽細胞シートによる心筋機能の再生医療の経緯を図2にまとめた。自己筋芽細胞シートの治験で心機能の経時的改善が認められ²⁾，2016年より再生医療製品「ハートシート」として保険診療が開始されている。

iPS細胞由来心筋細胞シート

自己筋芽細胞シート移植で効果が得られる患者は限られることから，われわれは多分化能のある細胞から心筋細胞を再生して移植することを目指し，2008年からiPS由来心筋細胞シートによる心筋再生医療の研究開発を開始した。2012年には，ヒトのiPS細胞由来心筋細胞シートを移植したブタの虚血性心筋症モデルで心機能の改善が認められたことを報告した³⁾。また，SPring-8の高輝度放射光を用いた*in vivo*イメージングによる動物実験で，iPS細胞由来の心筋細胞内で収縮タンパク質分子であるアクチンと

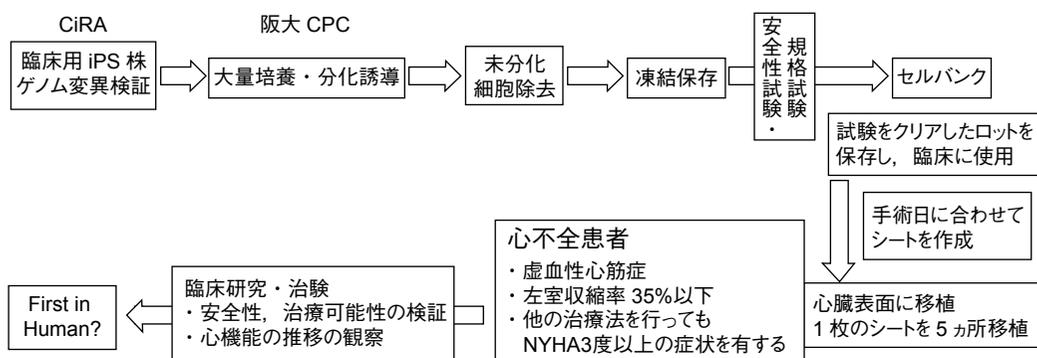


図3 iPS細胞由来心筋再生シート移植プロトコール概要

ミオシンが宿主心筋と電気的、機能的に結合して同期拍動することを証明した⁴⁾。iPS細胞由来心筋細胞は、心筋細胞の再生に必要なサイトカインの産生を増加させ³⁾、2ヵ月後には心筋内で成熟したことも観察された。

筋芽細胞シートの作用メカニズムはサイトカインによる修復反応の促進である。それに対して、iPS細胞由来心筋細胞シートはサイトカイン療法に加えて、心筋細胞を補充して心臓の収縮能を回復させると考えられる。

われわれは、2013年から開始された「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」に参加し、iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点としてFirst in human, 実用化を目指している。iPS細胞由来心筋細胞シート移植のプロトコールの概要を図3に示す。京都大学iPS細胞研究所(CiRA)から提供されたiPS細胞由来株を大量培養・分化誘導し、未分化細胞を除去し、試験をクリアしたロットをセルバンクに保存する。手術日に合わせて作成したシートを心不全患者の心臓表面に移植し、臨床研究・治験で心機能の推移を観察し、安全性、治療可能性を検証する。

心筋シート移植により心不全の進行を抑える底上げ効果はあると考えられるが、それでも年数の経過とともに心不全は重症化していく。今後、より早期から心筋シート移植による治療介入を行うようにできれば、心筋再生医療の治

療効果をさらに高めていくことが期待できる。

未来に向けた循環器医療の可能性

2018年3月に開催される第82回日本循環器学会学術集会は「Futurability～明日の循環器医療を拓く～」をメインテーマとしている。FuturabilityはFutureとAbilityの造語で、大阪大学医学部附属病院が商標登録している。医療を取り巻く環境が大きく変化しているなかで、未来(Future)に向けて循環器医療がどのように発展していくのか、その可能性(Ability)を考えたい。

文 献

- 1) Stehlik J, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. J Heart Lung Transplant 2012;31:1052-64.
- 2) Sawa Y, et al. Safety and efficacy of autologous skeletal myoblast sheets(TCD-51073) for the treatment of severe chronic heart failure due to ischemic heart disease. Circ J 2015;79:991-9.
- 3) Kawamura M, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. Circulation 2012; 126:S29-37.
- 4) Higuchi T, et al. Functional and electrical integration of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a myocardial infarction rat heart. Cell Transplant 2015;24:2479-89.