

ヒトiPS細胞から作製した心筋球移植による心臓再生に成功

—移植後の不整脈を抑えた細胞移植治療が可能に—

(サルを用いたヒト再生医療のシミュレーション)

信州大学医学部再生医科学教室 柴祐司教授

同循環器内科 桑原宏一郎教授

慶應義塾大学医学部内科学教室(循環器)

遠山周吾講師、福田恵一名誉教授(Heartseed社CEO)

心臓再生医療の具現化に求められる技術とその達成

1. ヒトiPS細胞の作製 (山中研、Cell 2007)
2. 血液リンパ球からのヒトiPS細胞作製(福田研、Cell Stem Cell 2010)
3. 心室筋特異的心筋の分化誘導(福田・遠山研)
4. 心筋細胞の純化精製(福田・遠山研、Cell Stem Cell 2013、Cell Metabolism 2016、他)
5. 心筋球法による効率的な心筋移植法(福田研、JACC Basic Trans Sci 2021)
6. 移植再生心筋細胞とホスト心筋が電氣的に結合し収縮(柴研、Nature 2012)
7. サルiPS細胞由来心筋をサル心臓に同種移植に成功(柴研、Nature 2016)
→移植後不整脈(Graft induced arrhythmia)の発生
8. 心筋移植デバイスの開発(福田研、J Heart Lung Transplant 2019)

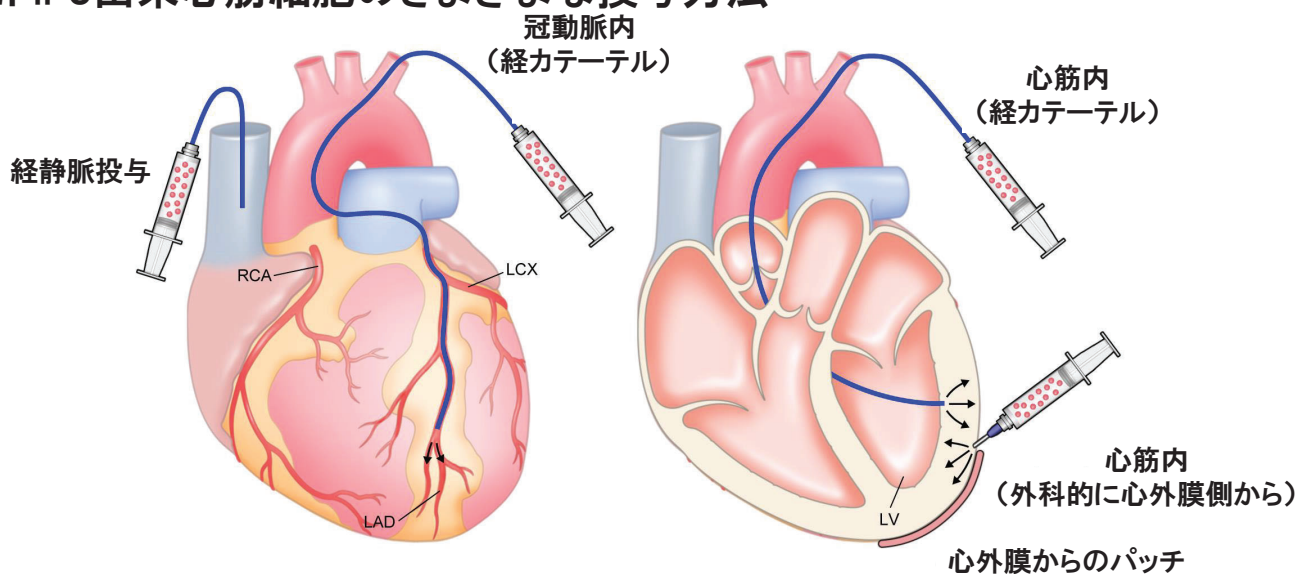
心臓再生医療の具現化に残された課題

1. 臨床に用いられるヒトiPS由来心筋細胞を用いた臨床シミュレーション
2. 移植後不整脈の発生を抑える心筋細胞および移植方法の開発
 - ◆ 臨床で移植する4倍量の心筋を移植し、不整脈への影響を確認
3. 臨床治験に準じた輸送法により遠隔地域に搬送された細胞の治療効果
4. 移植したヒトiPS由来心筋細胞がサル心臓にどのように生着しているのかの確認
 - ◆ サル成獣心筋とヒト再生心筋は電氣的に結合するか？
 - ◆ 移植した心筋細胞は成長して成獣型(大型の細胞で円筒形)になるのか？
 - ◆ 移植した心筋に毛細血管は浸潤してくるのか？

3

心臓再生医療の残された課題： 心筋細胞を安全かつ効率的にどう移植するか？

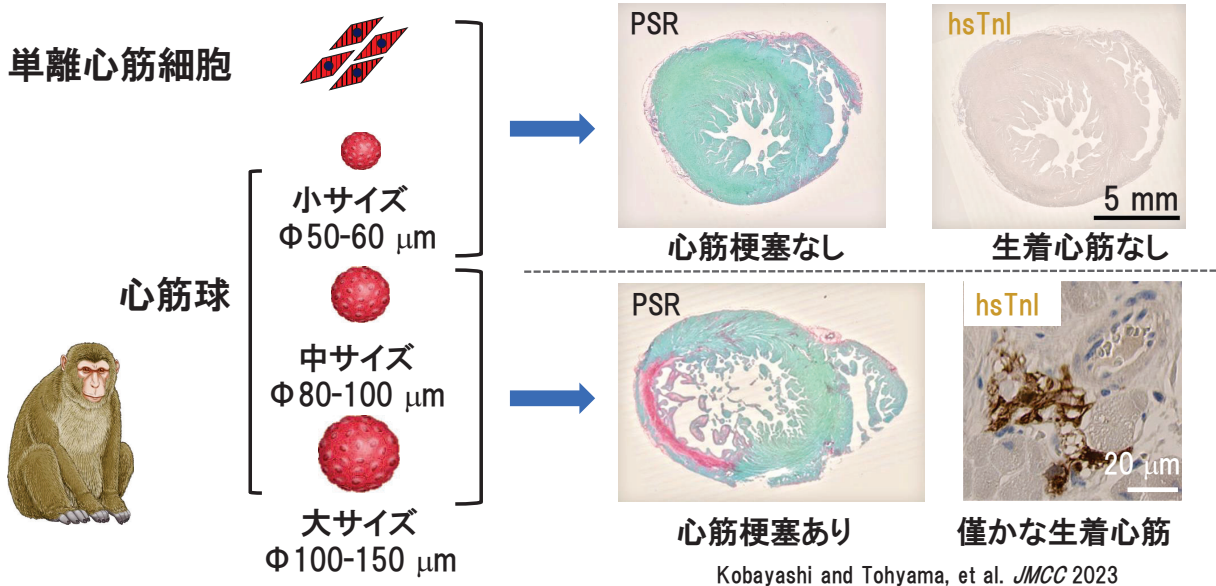
・ヒトiPS由来心筋細胞のさまざまな投与方法



4

心筋球の冠動脈内投与は移植法として適切ではない

・ヒトiPS由来心筋細胞のサル冠動脈内投与モデルの検討



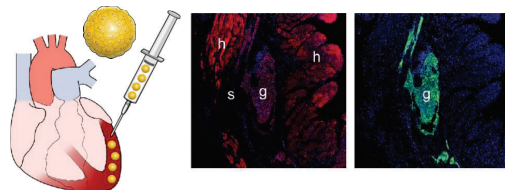
シート(パッチ)移植では電氣的結合を形成せず、ホスト心筋の拍動と同期しない

RESEARCH ARTICLE

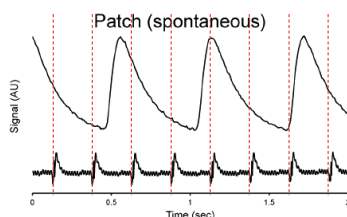
Enhanced Electrical Integration of Engineered Human Myocardium via Intramyocardial versus Epicardial Delivery in Infarcted Rat Hearts

Kaytlyn A. Gerbin^{1,2,3}, Xiulan Yang^{1,2,4}, Charles E. Murry^{1,2,3,4,5*}, Kareen L. K. Coulombe^{1,2,4*}

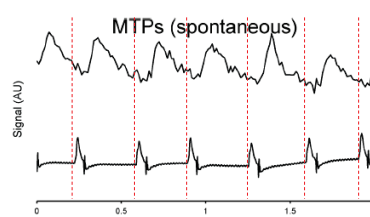
(Gerbin KA, *PLOS one* 2015)



Ca fluctuation of transplanted CMs



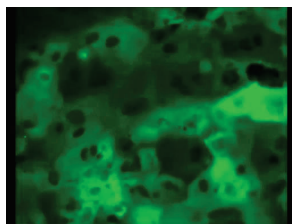
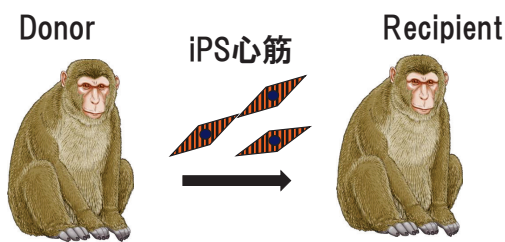
Host ECG



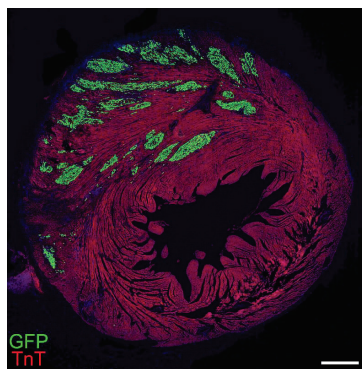
Ca fluctuation of transplanted CMs

Host ECG

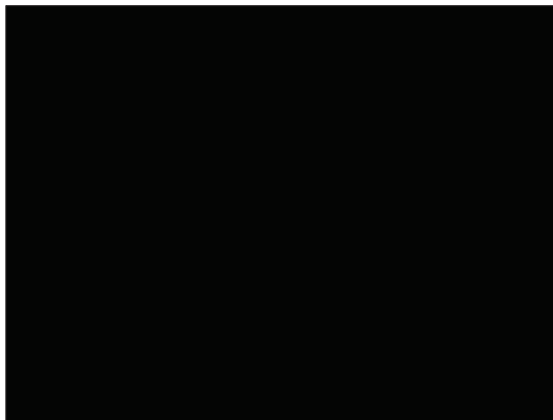
サル同種間再生移植におけるiPS由来心筋の生着とホスト心筋との協調拍動



収縮弛緩に伴い発光する遺伝子を導入したiPS由来心筋細胞



Shiba et al. *Nature* 2016



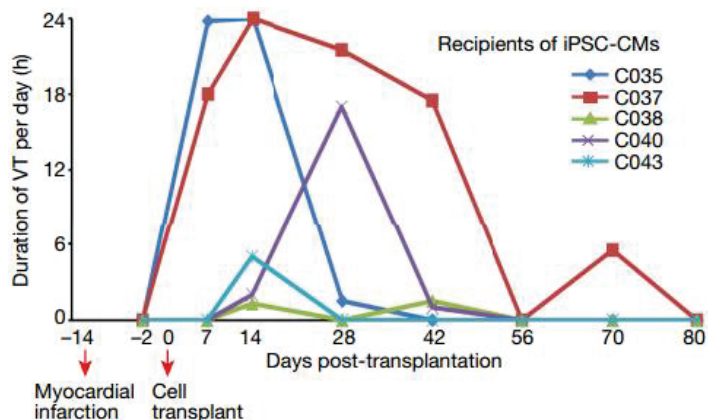
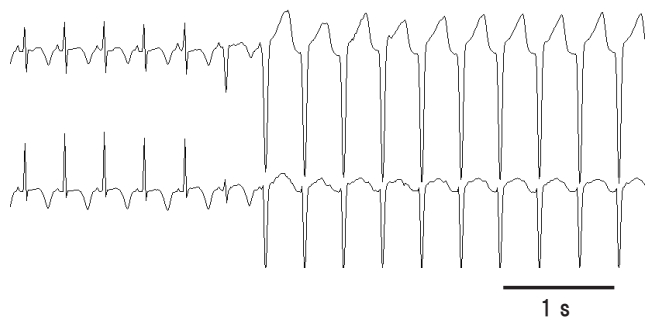
カニクイザルiPS由来心筋細胞を同種サル心臓に移植

7

サル同種間心筋移植においてヒトiPS由来心筋移植により発生した不整脈



移植後不整脈への対応が必要不可欠
(Graft-induced arrhythmia)

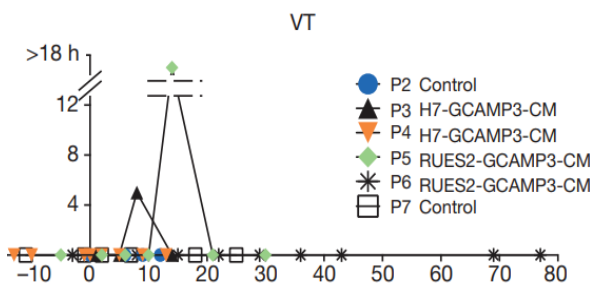


移植後不整脈の副作用が判明

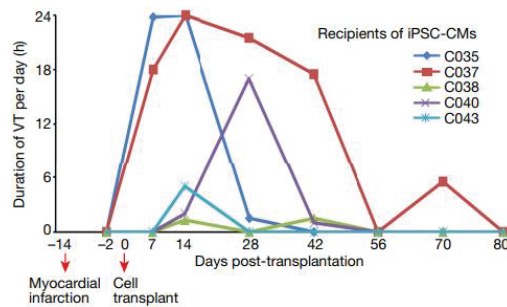
Shiba et al. *Nature* 2016

8

霊長類心筋梗塞モデルにおける移植後不整脈の発症頻度の比較



Chong, et al. *Nature* 2014



Shiba, et al. *Nature* 2016

従来のサル心筋梗塞モデルに対するiPS由来心筋細胞移植研究では移植後1か月程度の期間に不整脈が観察され、再生医療の具現化を阻んできた

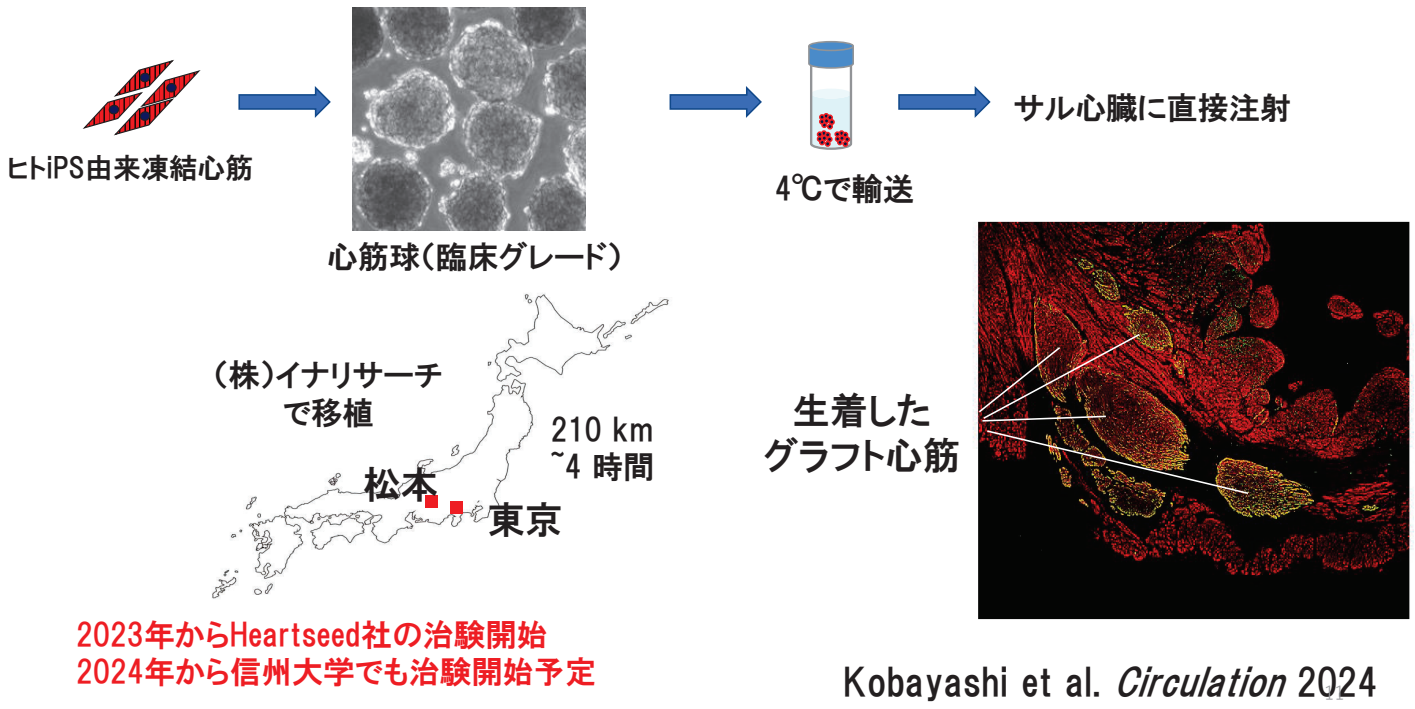
9

本研究の目的

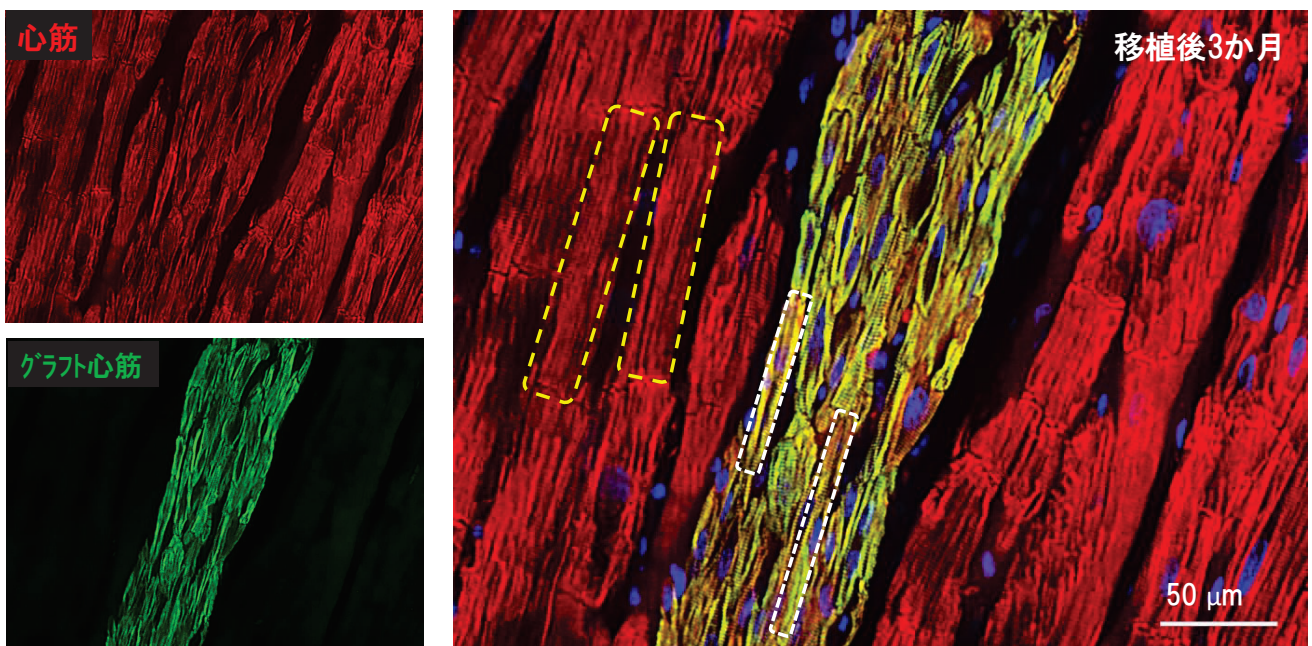
- 心筋再生医療の臨床開始前の最後のハードルである移植後不整脈を克服する方法を開発する。
- 臨床用に作製されたヒトiPS由来心室筋細胞の微小心筋組織塊(心筋球)を臨床と同条件で輸送(東京から信州)し、移植した際の有効性と安全性を検証する。
- ヒトiPS由来心筋球移植後の組織を観察することにより、移植心筋の心臓内での形態・機能を明らかにする。

10

ヒト心筋球を用いた臨床シミュレーションの実施

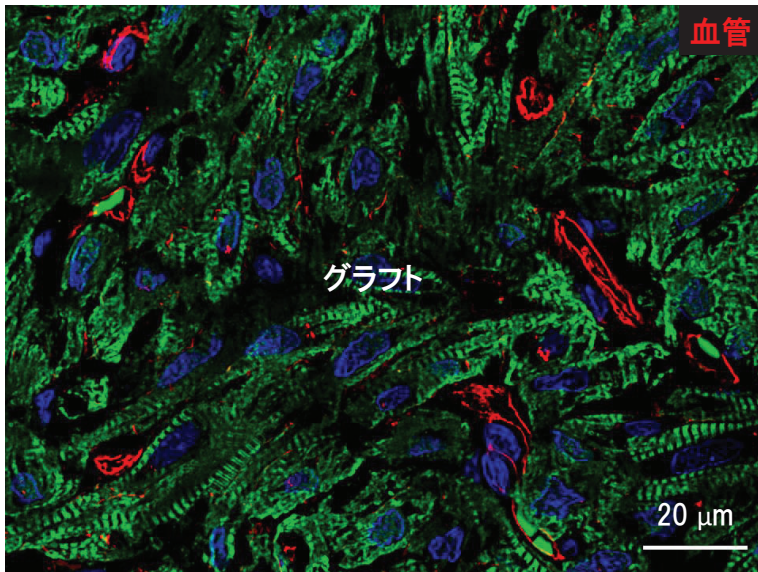


カニクイザル心臓に生着したヒト心室筋細胞



移植後3ヶ月のヒト心室筋細胞はサル成獣心室筋細胞よりも大きさが小さいことが分かる²

カニクイザル心臓に生着したヒト心室筋細胞

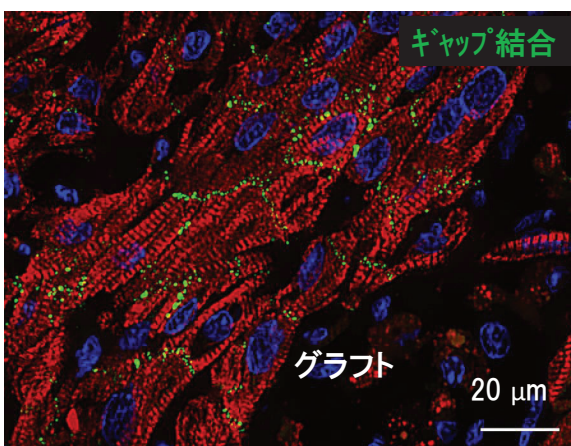


生着したヒト心室筋細胞にはホストからの新生血管が血液を供給

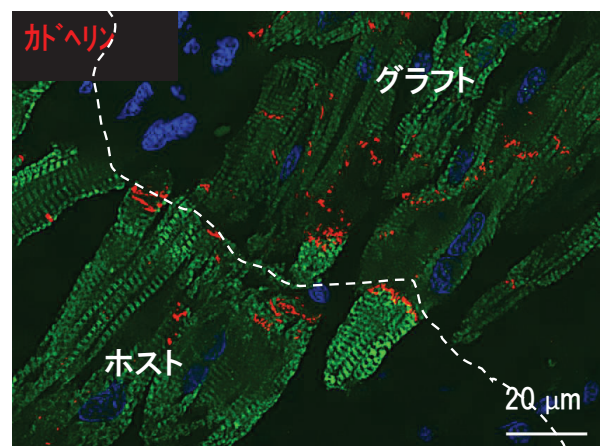
緑： 移植されたヒト心室筋
赤： サルからの新生血管

13

カニクイザル心臓に生着したヒト心室筋細胞



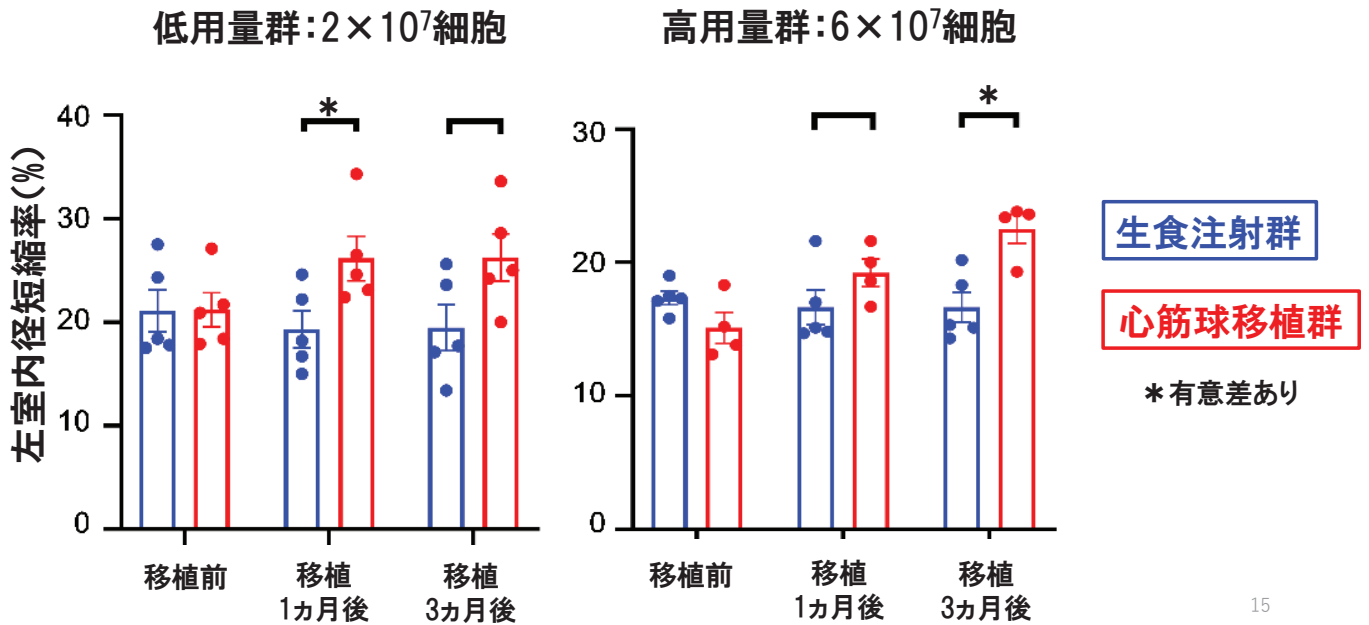
移植したヒト心室筋細胞は
ギャップ結合で連結する



サル成獣心室筋細胞とヒト心室筋
細胞もギャップ結合で連結する

14

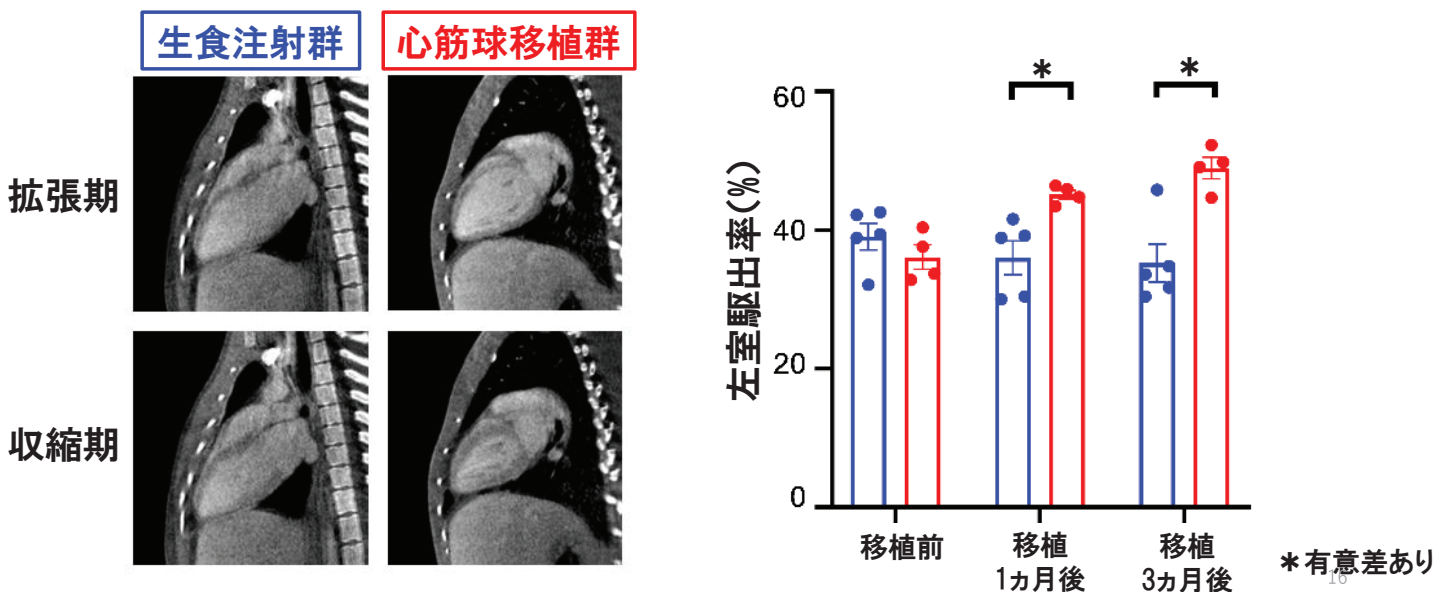
心筋球移植後の心機能改善:心エコー図検査



15

心筋球移植後の心機能改善:心臓CT検査

高用量群移植3ヵ月後



16

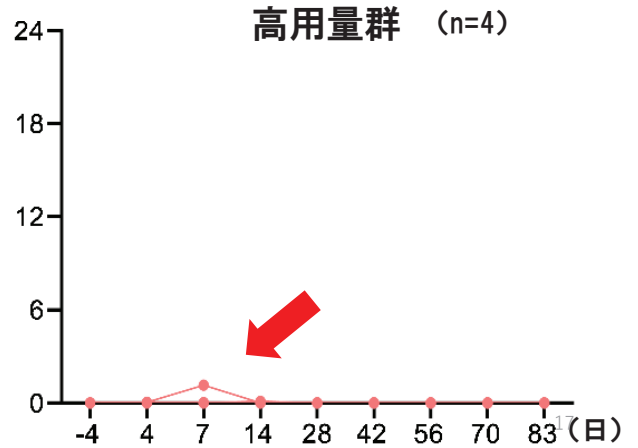
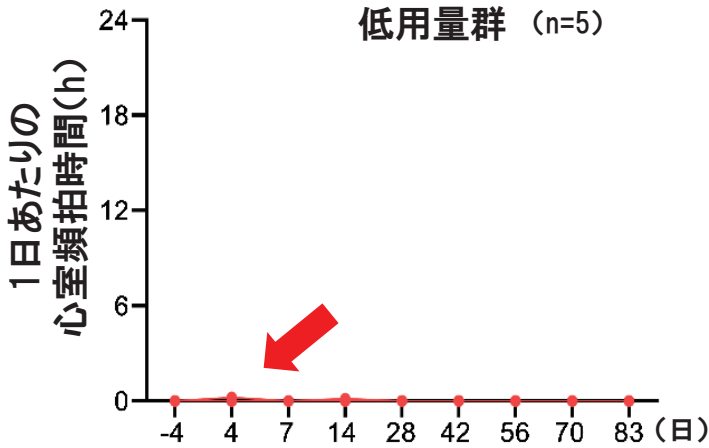
ホルター心電図検査による不整脈解析

正常洞調律

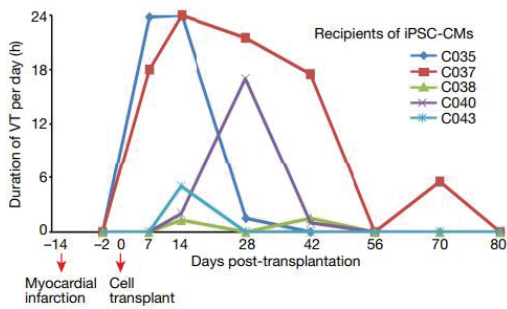
心室頻拍



低用量群: ヒトでは2億個相当
高用量群: ヒトでは6億個相当

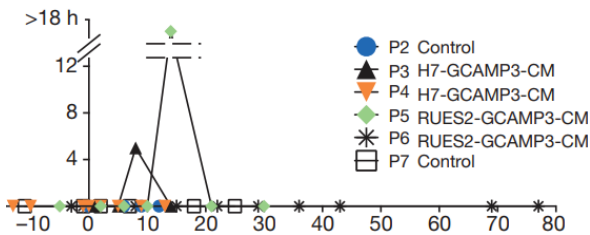


本研究と従来の研究の移植後不整脈の発症頻度の比較



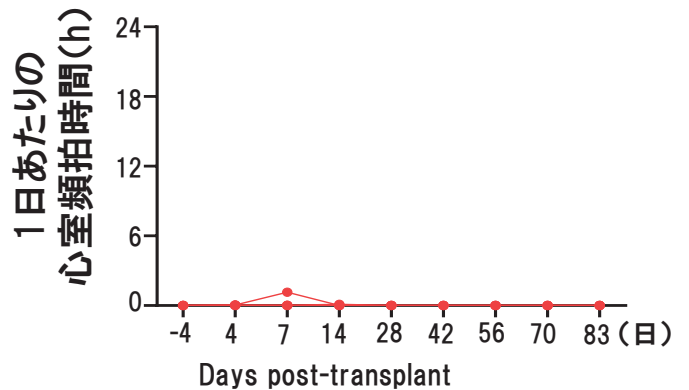
Shiba, et al. *Nature* 2016

VT



Chong, et al. *Nature* 2014

本研究の高用量群



Kobayashi, et al. *Circulation* 2024

LAPiS試験高用量群(1.5億個)の4倍量の心筋細胞を移植しても、従来の研究で観察されたような不整脈は発症しなかった

本研究の成果のまとめ

1. 霊長類心筋梗塞モデルを用いてヒト心筋再生医療のシミュレーションとなる移植実験を行い、安全性・有効性を検証した。
2. ヒト心室筋細胞による心筋球は炎症反応を誘発することなく、高い生着率でサル心臓に移植された。
3. 移植ヒト心室筋細胞はホストの心筋とギャップ結合で連結していた。
4. 移植ヒト心室筋細胞に対してホストからの新生血管が観察された。
5. ヒト心筋球移植は心筋梗塞モデルのサルの心機能を回復させた。
6. ヒト心室筋細胞による心筋球移植により、従来の霊長類心筋梗塞モデルで観察された移植後不整脈は大幅に減少し、臨床上許容範囲なものになった。

19

本研究で移植後不整脈が少なかった理由

- | | |
|---------------------|-------------|
| 1) 心室特異的心筋を使用 | 分化誘導法 |
| 2) 高純度(>99%) | 純化精製法 |
| 3) 高い移植効率 | 心筋球 |
| 4) 壊死細胞による炎症が惹起されない | 心筋球 |

本研究で大きな成果が生まれた理由

再生医療研究において世界トップレベルにある慶應大学と信州大学が心筋再生医療の具現化を阻む重要課題に一体となって解決にあたったことが最大の勝因

20