

4

特集 臓器再生 — 臓器・臓器移植からiPS細胞を用いた臓器再生と他の臓器の再生医療まで —

重症心不全に対する心筋再生治療

澤 芳樹

大阪大学大学院 医学系研究科 心臓血管外科

重症心不全に対する標準治療は、心臓移植あるいは補助人工心臓の埋込みであるが、これらの外科治療には、臨床的・社会的な制限が数多くあり、一般に普及しているとは言い難い。近年の細胞工学分野の進歩に伴い、再生医療が新たな重症心不全治療として期待されている。筆者らはまず、自己骨格筋芽細胞シートを心臓に直接貼付するという細胞移植治療を動物実験を通して開発してきた。すなわち、移植された細胞シートからVEGFやHGFをはじめとする種々のサイトカインが放出されることで、傷害された心筋が回復するというパラクライン効果のメカニズムによって、本治療法が効果を発揮することを明らかにした。そして、本治療を虚血性心不全に対して臨床応用し、治験を通して薬事承認を受けるに至った。そして、さらに治療効果の高い細胞移植療法を開発するために、iPS細胞から心筋細胞へと分化誘導し、これを細胞シート化して移植するという治療を開発中である。

はじめに

日本の心不全による年間死亡数は約4万3千人、とくにend-stage心不全にあつては1年死亡率が75%とされる。高齢化、虚血性心疾患の増加に伴い、今後心不全患者数の増大およびそれに伴う治療費の増加が予想される。重症心不全に対する現在の最終的な治療法は、補助人工心臓や、心臓移植などの置換型治療であるが、現段階では前者はその耐久性や合併症、後者はドナーの確保や免疫抑制剤などに問題があり、普遍的治療とは言い難いのが現状である。

が現状である。

また、小児心不全においては、世界保健機関(WHO)の勧告により海外渡航移植は禁止されようとしているにもかかわらず、日本の小児心臓移植における法整備は依然整っておらず、成人の移植よりも深刻なドナー不足が予想される。

筆者らの施設は、60例に及ぶ心臓移植と200例を超える補助人工心臓治療を経験する重症心不全治療の拠点であるが、多数の重症心不全患者を目の前に置換型治療の限界と再生型治療の必要性を痛感し、自己骨格筋由来の筋芽細胞シートによる心筋再生治療法を開発し、補助人工心臓離脱成功例を世界で初めて報告した。さらに20例以

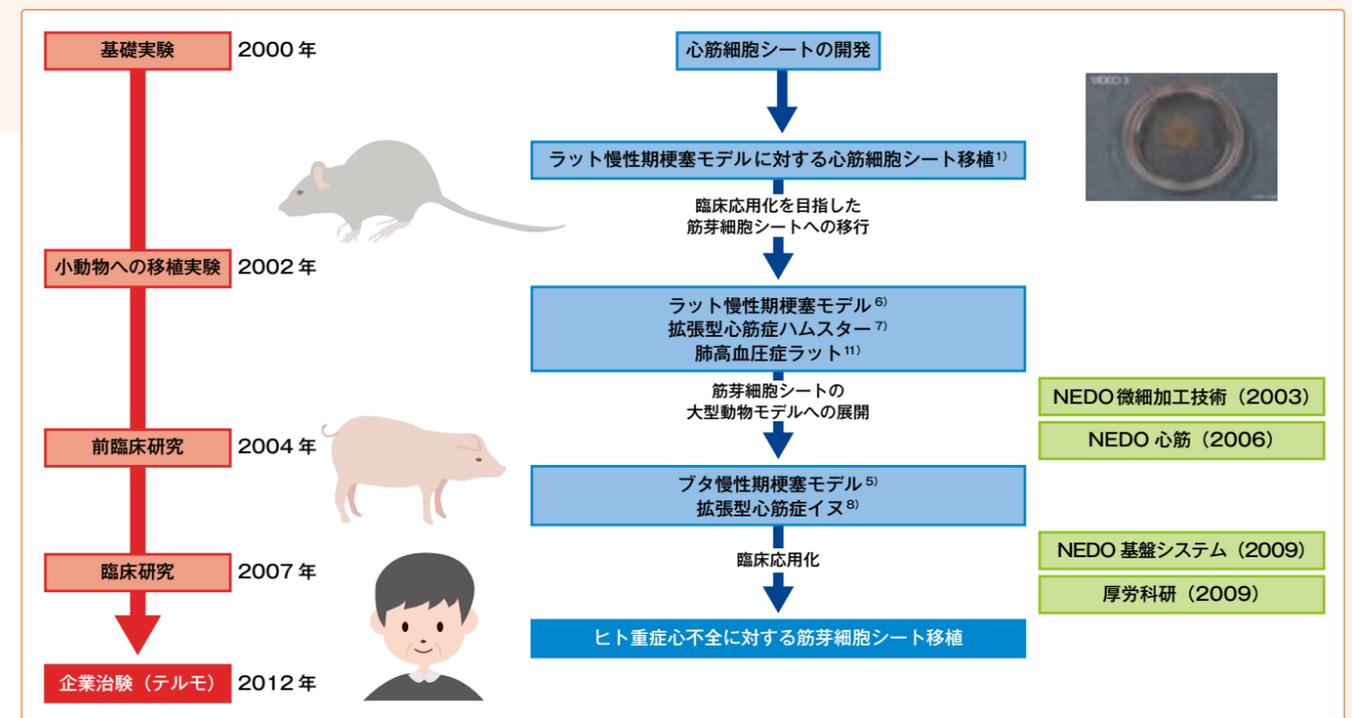


図1 日本を代表する橋渡し研究の成功例

上の臨床例の経験から細胞シート移植技術を確立し、企業治験が開始され橋渡し研究を成功させるに至った(図1)。また、本細胞シートによる心不全治療は、シートから分泌されるさまざまなサイトカインによる血管新生、抗線維化作用による作用であることを突き止めた。

本稿では、ヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究および企業治験として実施されるに至るまでの筆者らの橋渡し研究について紹介し、今後の展望についても述べたい[本稿は第14回再生医療学会総会(2015年3月)での学会賞受賞講演をもとに記述したものである]。

心不全に対する細胞治療の開拓 — injection法による混合細胞移植

細胞治療においては、① 自己由来の移植細胞源の獲得、② 梗塞領域への効率的な細胞供給、③ 移植細胞への血

液供給不足・アポトーシス・ネクローシスによる脱落の阻止、が重要な課題である。筆者らは、これらをクリアする細胞源と供給方法を2000年代より模索してきた。

まず細胞源として、自己骨格筋より採取可能な筋芽細胞と、HGFなどの心筋再生にかかわるサイトカインを分泌する骨髄単核球細胞を混合した細胞集団を用い、不全心への直接的injection法により、心機能回復の基礎研究を行った。

イヌ慢性期梗塞モデルを作製し、自己由来筋芽細胞を培養し、自己骨髄単核球細胞を採取し、両細胞を同時に梗塞心に移植したところ、単細胞の治療群と比較して、有意な心機能向上効果を示し、血管新生も豊富であった。この機序解明のため、骨髄単核球細胞と筋芽細胞を共培養したところ、単細胞の培養と比較して、共培養群では、HGFなどの心筋再生因子の発現が向上していた¹⁾。これら基礎実験に基づき、人工心臓を装着した虚血性心筋症患者4例に対し、自己筋芽細胞と自己の骨髄単核球