

京都大学	博士（医学）	氏 名	平間 大介
論文題目	Therapeutic potential of human induced pluripotent stem cell-derived cardiac tissue in an ischemic model with unloaded condition mimicking left ventricular assist device (左心室補助装置を模倣した減負荷条件下の心虚血モデルにおけるヒト iPS 細胞由来心臓組織の移植による治療可能性についての研究)		
(論文内容の要旨)			
虚血性心疾患は心不全の主な原因である。他の治療法に抵抗性の末期心不全患者に対する心臓移植は、ドナー不足のため治療の機会が限定的である。もう一つの治療手段である左心室補助装置(LVAD)の装着は、多くの場合は心臓移植を待機する間の橋渡しの使用となっている。一方、LVAD による左心室の減負荷により心機能が改善し、LVAD を離脱できた症例もあり、LVAD 離脱を目指した心機能回復(Bridge to recovery; BTR)が新たな治療オプションとして注目を浴びている。 本研究では、LVAD を装着した虚血性心疾患患者を模倣したラット異所性移植虚血モデルを使用して、減負荷状態でのヒト iPS 細胞由来心臓組織(HiCT)移植の効果について評価し、HiCT の移植による BTR の可能性を検討することを目的とした。 ヒト iPS 細胞から分化誘導した心血管系細胞をシート状に形成し、ゼラチンハイドロゲル粒子を用いて積層化することで HiCT を作製した。ヌードラットの心臓に心筋梗塞を作成し、その1週間後に上行大動脈ごと摘出し、別のヌードラットの腹部大動脈に上行大動脈を吻合することにより LVAD を装着した虚血性心疾患を模倣したラット異所性移植モデルを作成した。同時に異所性移植心の表面に HiCT を移植し、4週間後に組織学的及び生化学的評価を行なった。 左心室減負荷状態での HiCT 移植では 6 例中 5 例で HiCT の生着を確認し、移植後 4 週間後の時点で移植したヒト iPS 細胞由来の心筋細胞の増殖が確認できた。心筋梗塞を起こした心臓を減負荷状態にして HiCT を移植することにより、無治療や減負荷のみの治療と比べて有意に心筋梗塞範囲を減らすことが示された(P=0.032, P=0.021)。また左心室を減負荷状態にすることで心筋梗塞後の左心室壁の菲薄化が抑制されることが示された。このことは減負荷状態への HiCT 移植が、心筋梗塞後の左心室リモデリングを抑制したことを示している。 次に上記結果の要因を探るために、心筋梗塞部位と正常心筋の境界領域の血管密度について調べた。減負荷状態で HiCT を移植することにより、未治療や減負荷のみの治療と比べて有意に血管新生が起き、血管密度が高くなることが示された。また、境界領域における血管密度は生着したグラフトの面積と相関しており、HiCT 移植により、境界領域での血管新生が促され、これにより細胞生着が促進されたと考えられた。ヒト核抗原に対する免疫染色による細胞生着面積の評価では、減負荷状態の方が負荷状態に比べて有意に HiCT が生着することが示された (P=0.0498) 。このことから HiCT の移植による細胞生着には減負荷状態が適していると考えられた。 また、LVAD 装着による減負荷状態が長期化すると、心筋細胞の萎縮が BTR にとっては問題となると言われている。組織学的検討により、減負荷状態の心臓の心筋細胞のサイズは HiCT を移植した方が移植していない方と比べて有意			

に保たれることが示された。また、減負荷状態で HiCT を移植することにより筋萎縮において重要なユビキチンリガーゼの一つである MuRF-1 のたんぱく質発現が抑制されていることが示され、このことにより HiCT 移植が減負荷状態における心筋細胞の萎縮を抑えたと考えられた。 これらの結果から、LVAD を装着した虚血性心疾患患者に対する HiCT 移植が、境界領域の血管新生を促し、心筋梗塞後の左心室のリモデリングを抑制し、長期 LVAD 装着で問題となる心筋細胞の萎縮を抑制することにより将来的な LVAD 離脱を実現しうる可能性が示された。 (論文審査の結果の要旨) 左室補助装置(LVAD)を装着した患者の一部で、圧負荷・容量負荷が軽減されることによって心機能が回復し、LVAD が離脱できたという報告があり、Bridge to recovery という LVAD の新たな適応が出てきた。しかし実際に離脱できたのは若年で非虚血性心疾患の場合が多く、虚血性心疾患患者では限りなく少ない。本研究では LVAD による減負荷治療にヒト iPS 細胞由来心臓組織移植治療を合わせることで、虚血性心疾患患者の心機能回復並びに LVAD の離脱が可能かどうかを検討した。 ラット亜急性期心筋梗塞モデルを使用し、LVAD による減負荷を異所性移植によって再現した。無胸腺性ヌードラットに心筋梗塞を作成し、1週間後に異所性移植及びヒト iPS 細胞から分化誘導させた心筋細胞・壁細胞・血管内皮細胞を含む心臓組織 (HiCT)を移植してその4週間後に評価した。HiCT は移植後4週間後も心臓の表面で生着し、心筋細胞は増殖能を有していた。また HiCT の生着効率は負荷状態よりも減負荷状態の方が良かった。減負荷+HiCT 群では減負荷のみの群と比較して心筋梗塞の範囲が縮小し、梗塞境界域の血管新生が増加するとともに、心筋細胞の萎縮が抑えられていた。 以上の研究は減負荷状態でのヒト iPS 細胞由来心臓組織移植治療の効果を解明し、虚血性心疾患による重症末期心不全患者に対する新たな治療法の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 8 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降