

森田唯加^{1,2}、遠山周吾^{1,2,3}

徐脈性不整脈の再生医療プロジェクト¹、藤田医科大学東京 先端医療研究センター²、
慶應義塾大学再生医療リサーチセンター³

再生医療・不整脈

■目的・概要

徐脈性不整脈は、ペースメーカーの役割を担う細胞がさまざまな原因により障害されることにより生じます。重症なケースでは、心不全症状や脳虚血症状が生じるため、一般的に人工ペースメーカー植え込み術が行われていますが、デバイス感染やリード断線、機器メンテナンス等、さまざまな課題が存在しています。本プロジェクトでは、ヒトiPS細胞を用いてペースメーカー細胞を含むオルガノイドを効率よく作製し、徐脈性不整脈に対する再生治療法の開発に取り組んでいます。

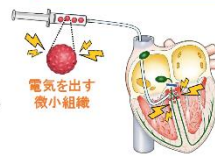
従来の治療法



人工ペースメーカー植え込み術

- 定期的なメンテナンス・電池交換が必須
- デバイス感染リスク、疼痛
- リードトラブル
(断線、高起症、弁膜症、不整脈、静脈閉塞)
- 自律神経刺激に対する不応答

本研究で目指す新たな治療法



ペースメーカーオルガノイド移植治療

- 定期的なメンテナンス・電池交換が不要
- デバイス感染リスクなし、疼痛なし
- リードトラブルなし
- 自律神経刺激に対して応答する可能性

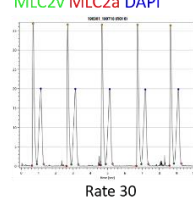
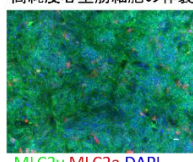
従来の課題を克服できる可能性

図1 人工ペースメーカー植え込み術の課題と解決法

■研究成果

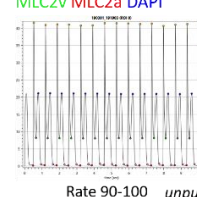
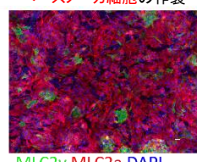
生体心臓におけるペースメーカーの発生機序を模倣し、ヒトiPS細胞からペースメーカー細胞を作製しました。また、ペースメーカー細胞に特有の代謝機構に基づいた選別条件も同定しました。ペースメーカー細胞を含んだオルガノイドを作製し拍動解析を行った結果、心室筋オルガノイドに比べてペースメーカーオルガノイドは長期培養を行っても拍動数90-100/分が維持されました。ヒトiPS細胞から誘導した拍動数20-40/分の心室筋組織(*in vitro* 徐脈モデル)に拍動数20-40/分の心室筋組織を結合した際には拍動数の上昇は認められなかったものの、ペースメーカーオルガノイドを結合させると拍動数が正常化することの再現性を確認しました。

高純度心室筋細胞の作製



Rate 30

ペースメーカー細胞の作製



Rate 90-100 unpublished

- 心室筋とペースメーカー細胞の作り分けに成功
- 2ヶ月にわたって高い心拍数が維持されることを確認

図2 バイオペースメーカー細胞の作製

■研究成果の特徴や優位性

今回、細胞治療の材料となるペースメーカー細胞を効率よく作製することができました。これにより今後は大量培養装置を用いてペースメーカー細胞を大量に作製可能になり、細胞移植に必要な細胞数を確保することができます。また、今回同定した代謝機序の相違に基づいた選別法は、遺伝子編集を行うことなく特殊な培養液に暴露させるという簡便な操作であることから、ヒトへの臨床応用に適しているという点で非常に高い優位性が得られます。

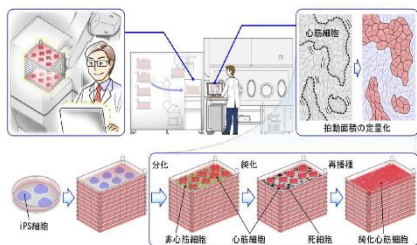


図3 ペースメーカー細胞の大量培養イメージ図

■今後の展望

- ①腫瘍化原因細胞の除去法の確立、
 - ②徐脈性不整脈モデル大型動物の作成、
 - ③ヒト細胞の移植が可能な大型動物の作成、
 - ④効率の良い移植法の開発、
 - ⑤臨床グレードの培養方法の開発
- を行い、ペースメーカーオルガノイドを用いた移植治療に向けて取り組んでいきます。

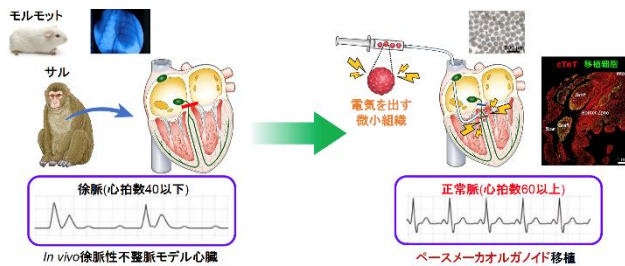


図4 バイオペースメーカー移植による徐脈性不整脈治療の概略図