

# iPS 心組織で電気信号の流れを改善

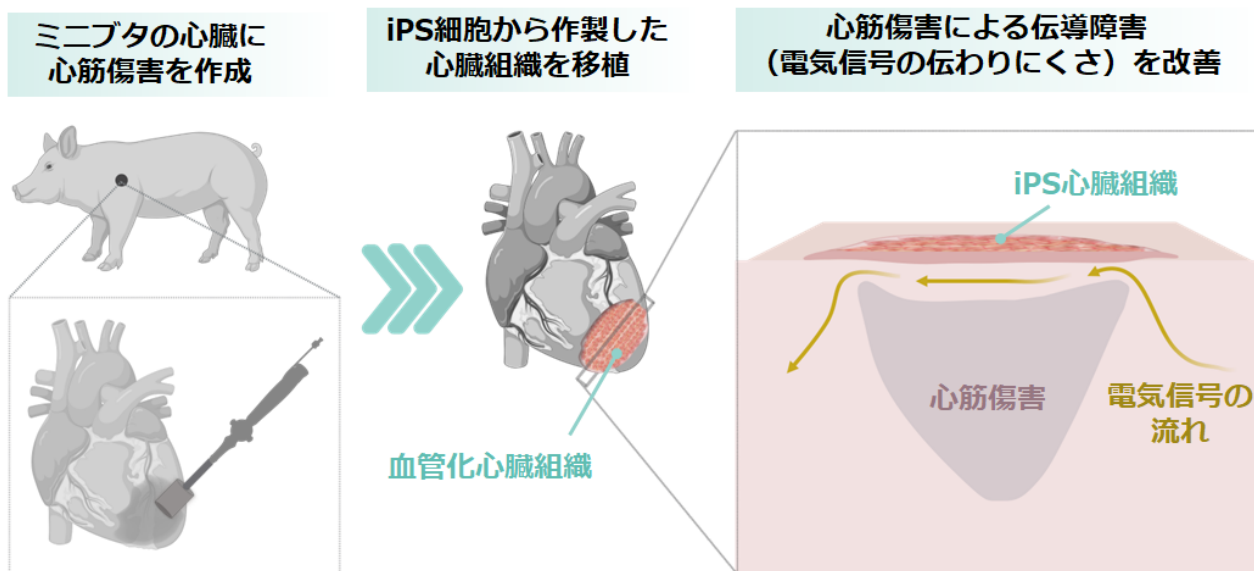
## —ブタ心筋傷害モデルを用いた検討—

### 概要

心臓病における新たな治療法として、iPS 細胞などの多能性幹細胞を用いた心臓再生医療が期待されています。京都大学医学部附属病院 心臓血管外科 升本英利 特定准教授（兼・理化学研究所生命機能科学研究センター 上級研究員）、黒田悠規 同博士課程学生らの研究グループは、心筋障害を引き起こしたミニブタの心臓にヒト iPS 細胞から作製した心臓組織を移植し、心筋障害に起因する電気信号の伝わりにくさ（伝導障害）が改善されることを確認しました。

本研究グループは、ヒト iPS 細胞から誘導した心筋細胞や血管細胞から細胞シートを作製し、動的トレーニング培養を加えることによって、血管構造を持つ「血管化心臓組織」を作製しました。この人工的な心臓組織をブタの心筋傷害モデルに移植し、心表面マッピング法による電気生理学的評価を行うことで、伝導障害の改善効果を実証しました。組織移植群では移植 1 週間後に心筋障害部位での伝導速度が対照群よりも速くなることが確認されました。組織移植を行ったブタでは、心筋障害部位においてより多くの心筋組織が残存しており、これが伝導障害の改善につながったと考えられます。これらの結果は、iPS 細胞を用いた心臓再生医療の効果における新たな視点での発見であり、再生医療の発展に寄与することが期待されます。今後は iPS 心臓組織のさらなる改良を進め、より長期の観察や心機能改善効果を含めた検討を行っていく予定です。

本研究成果は、2025 年 3 月 17 日に米国の国際学術誌「*JTCVS Open*」にオンライン掲載されました。



本研究の概要図

## 1. 背景

心筋梗塞などに伴う重症心不全の治療は、機械的循環補助、心臓移植など、近年大きく進歩してきました。機械的循環補助や心臓移植は、最大限の薬物療法にもかかわらず重症症状が持続する患者に対して効果的な治療法ですが、デバイス関連合併症やドナー心臓の不足など、依然として解決すべき課題が残されています。iPS細胞などの多能性幹細胞<sup>1</sup>を用いた心臓再生医療は、重症心不全の新たな治療法として期待されています。しかし、本当に効果的な再生医療を実現するためには、宿主心臓と電気的および機械的に同期して(つながって)、一緒になって心臓の拍動を助けるような移植片が必要です。我々のグループではこれまで、ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞と血管細胞からなる細胞シートである「心臓組織シート」を開発してきました。さらに、この心臓組織シートに対するデジタルロッカーを用いた周期的な揺動刺激による動的トレーニング培養により、血管構造を持つ、より成熟した厚みのある心臓組織 (血管化心臓組織 (VCM : Vascularized Cardiac Microtissue)<sup>2</sup>)を開発しました(※注1)。心筋梗塞などにより心筋傷害を起こした動物モデルに対してヒト iPS 細胞由来の心臓組織を移植した場合の、宿主動物の心臓における電気的興奮伝播(電気信号の伝わり方)や電位の変化、およびペーシング刺激に対する応答性などを評価した研究はほとんどありませんでした。そこで本研究では、ブタ心筋傷害モデルを用いて、VCM の移植により傷害心臓の電気信号の伝わりにくさ(伝導障害)を改善できるか検討することを目的としました。さらに、健常部と心臓組織を移植した病変部の同時電気ペーシングが、この伝導障害をさらに改善できるかどうかについても検討しました。

※注1：京都大学プレスリリース「「ポストコロナ」で警戒すべき心不全パンデミック-SARS-CoV-2 の持続感染は心不全リスクを高める可能性-」2023年12月27日 <https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2023-12-27>

## 2. 研究手法・成果

今回我々は動物モデルとして、ヒト心臓とサイズや心拍数が近いミニブタを使用しました。心臓表面の凍結凝固による心筋傷害モデルを作成しました。ヒト iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞と血管細胞から温度感受性培養皿<sup>3</sup>を用いて心臓組織シートを作成し、さらにデジタルロッカーによる動的トレーニング培養を行い、VCM を作成しました(図1)。VCM 移植群と対照群に分け、免疫抑制下で移植を行いました。評価方法として、CARTO システム<sup>4</sup>(Biosense Webster 社)を用いた心臓表面の電気解剖学的マッピングを実施し、傷害部位の電位と伝導速度を詳細に測定しました。さらに、健常部と VCM を移植した病変部の同時ペーシングにより、心臓全体が電気的に同期できるかについても検討しました。また、電気解剖学的マッピングののちにブタ心臓を摘出して、傷害部位の心臓組織の傷害の程度や心筋細胞の残存が VCM 治療によってどのように影響されているかを組織学的に調べました。

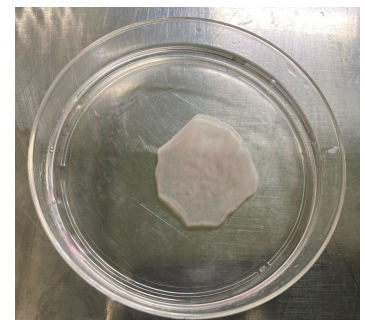
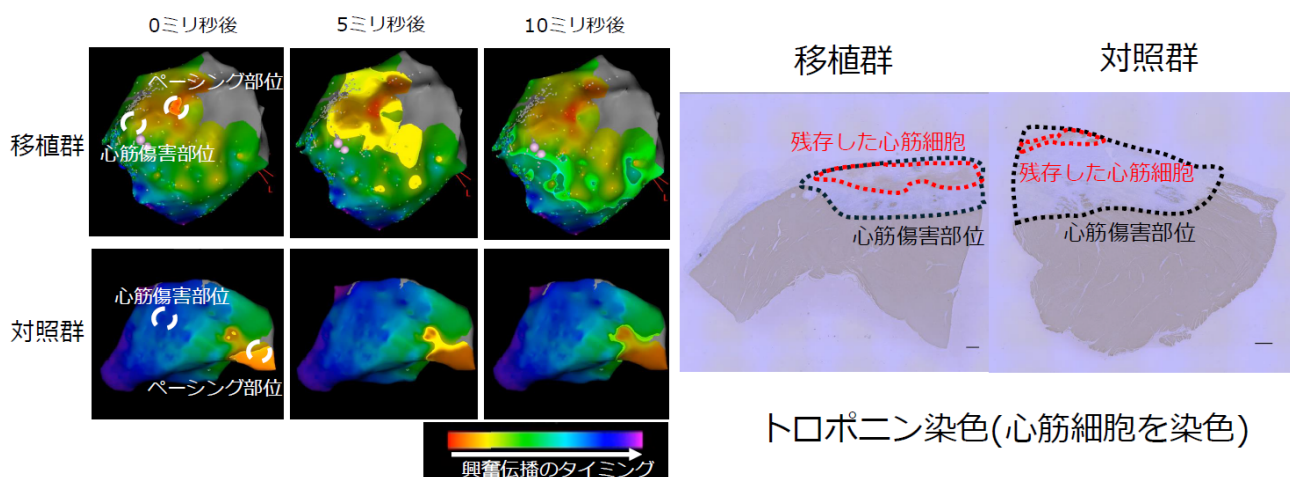


図1 心臓組織シート (VCM)

その結果、VCM 移植群では対照群と比較して心筋傷害部位における伝導速度が高く、伝導障害が改善していることが分かりました(図2左)。また、VCM 群の3頭のうち1頭では健常部とシートを移植した病変部の同時ペーシングにより、2つの異なる興奮伝播の起源が確認され、同時ペーシングが宿主と移植片の電気的同期に寄与する可能性が示唆されました。組織学的には、VCM の移植群においては傷害部位の心筋傷害がより少なく、心筋細胞がより多く残存していることが確認され、このことが VCM 群での伝導障害の改善につながったと考えられました(図2右)。



### 電位マッピング

図2 iPS 心組織移植による伝導障害の改善（左）と心筋細胞の残存効果（右）

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、ブタ心筋傷害モデルを用いて、心筋梗塞などにもなう心臓傷害による伝導障害がVCM 移植に改善する可能性を示しました。この研究成果は iPS 細胞による心臓再生研究における新たな視点での有効性を示すものです。特に心筋傷害による伝導障害は、突然死にもつながる不整脈の原因ともなりうるため、この伝導障害の治療に iPS 細胞を用いたこの研究は、将来の心臓病治療において大きな意味を持つと考えられます。また本研究で用いた電気解剖学的マッピングは、今後の心臓再生医療の有効性を測る評価指標の一つとなる可能性もあると考えられます。一方で本研究はあくまで大動物での検討であり、実際にヒトに用いる場合とは効果が異なる可能性があり、より長期の観察や心機能改善効果を含めた、さらなる検証が必要です。私たちの研究グループでは、ヒト iPS 細胞から作製した心臓組織の機能や構造をさらに改良し、より医療応用に役立つ心臓組織の開発に取り組んでいます。今後さらに有効性や安全性の評価を継続し、新たな心臓病治療法の開発を進めていきます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、Novartis Global Scholars Program (Novartis Institutes for BioMedical Research) (研究代表者：升本英利) (※注2) および理化学研究所生命機能科学研究センター「BDR オルガノイドプロジェクト (研究代表者：升本英利)」の支援を受けて行われました。

関連研究機関：理化学研究所生命機能科学研究センター

※注2：京都大学プレスリリース「世界的研究支援プログラムに京都大学の研究者が日本で初めて受賞」2023年2月22日 <https://www.oi.kyoto-u.ac.jp/news/1777/>

#### <用語解説>

1 多能性幹細胞：主に ES 細胞（胚性幹細胞）と iPS 細胞（人工多能性幹細胞）があります。これらの細胞は、自己複製能力を持ち、適切な条件下で心筋細胞、神経細胞、血液細胞など、様々な細胞タイプに分化させることができます。

2 血管化心臓組織 (VCM : Vascularized Cardiac Microtissue) : ヒト iPS 細胞から作製した心筋細胞と血管細胞を組み合わせで作られる細胞シートに動的培養を加えることにより、血管構造を含む 3 次元的な組織として構築されています。

3 温度感受性培養皿 : 特殊な高分子でコーティングされた培養皿で、温度変化に応じて表面の性質が変化します。通常の培養温度 (37°C) では細胞が接着できる性質を示しますが、温度を下げる (32°C以下) と表面が親水性に変化し、培養した細胞がシート状で剥離します。これにより、従来必要だった酵素処理を行わずに細胞シートを回収することができ、細胞間の結合や細胞外マトリックスを保持したまま組織を採取することが可能となります。

4 CARTO システム : 心臓の電気的活動を 3 次元的にマッピング (描出) できる医療機器システムです。カテーテルを用いて心臓の各部位の電気信号を測定し、それを 3 次元画像として再構築することができます。この技術により、心臓内の電気的興奮の伝播パターンや異常部位を詳細に評価することが可能となります。不整脈の診断や治療に広く使用されており、本研究では移植片の電気生理学的効果を評価するために使用されました。

#### <研究者のコメント>

「私たちの研究は、心筋梗塞などで心臓に傷害を受けた患者さんに新たな希望を届けたいという思いから始まりました。心筋の伝導障害を改善するこの技術は、iPS 細胞研究と組織工学の融合による成果です。試行錯誤の連続でありましたが、チームで力を合わせることで課題を乗り越えてきました。今後も改良を進め、より多くの患者さんに役立てる治療法の実現を目指します。」(升本 英利)



升本 英利

黒田 悠規

#### <論文タイトルと著者>

タイトル : Transplantation of vascularized cardiac microtissue from human iPS cells improves impaired electrical conduction in a porcine myocardial injury model (ブタ心筋障害モデルにおけるヒト iPS 細胞由来血管化心臓マイクロ組織移植による電気伝導障害の改善)

著者 : Yuki Kuroda, Jun Iida, Kozue Murata, Yuki Hori, Jumpei Kobiki, Kenji Minatoya, Hidetoshi Masumoto\* (責任著者)

掲載誌 : *JTCVS Open* DOI : 10.1016/j.xjon.2025.03.006