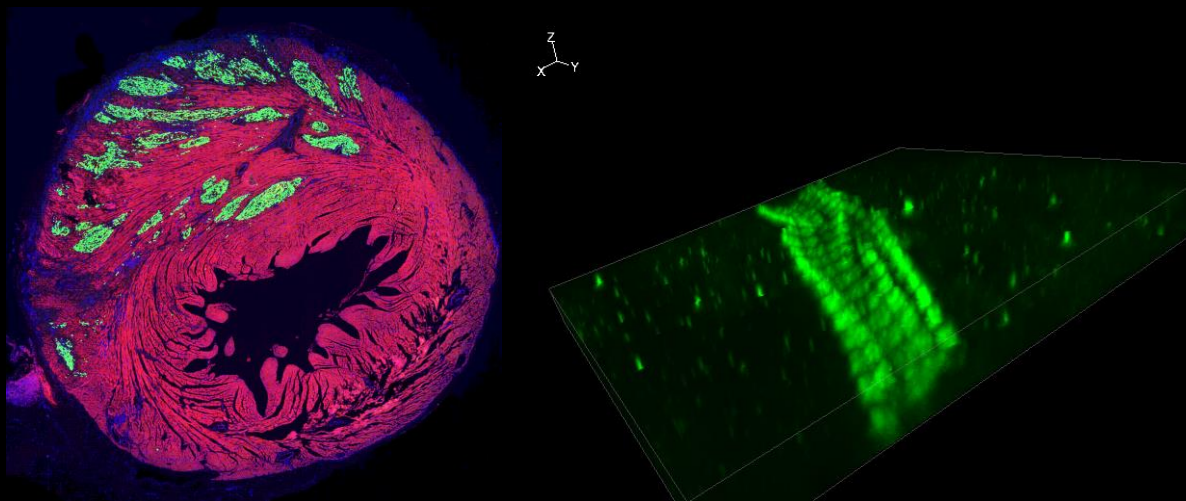


臨床応用可能な心筋細胞移植法の開発



iPS Cell-Derived Cardiac Grafts

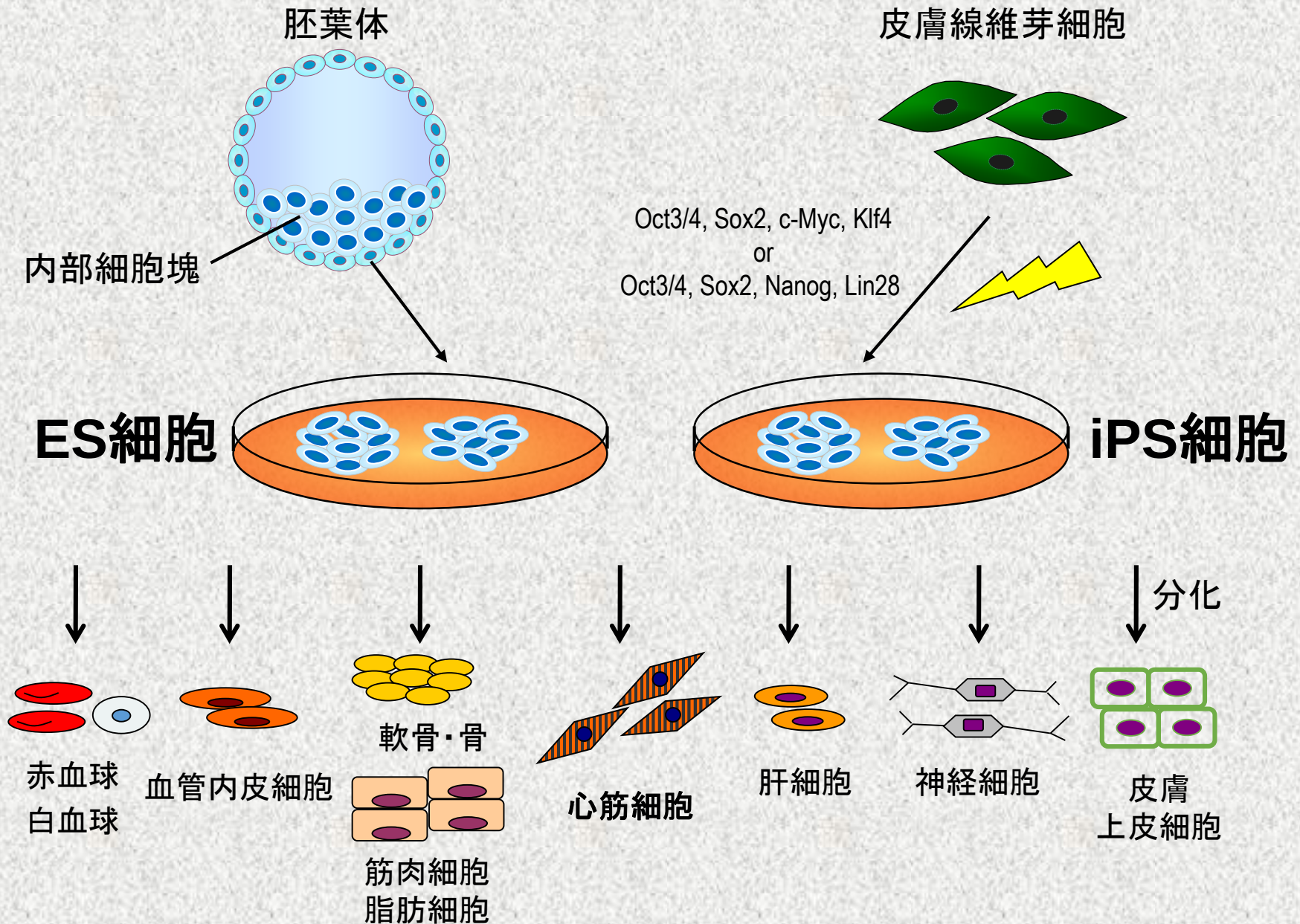
信州大学バイオメディカル研究所
医学部再生医科学教室

柴 祐司

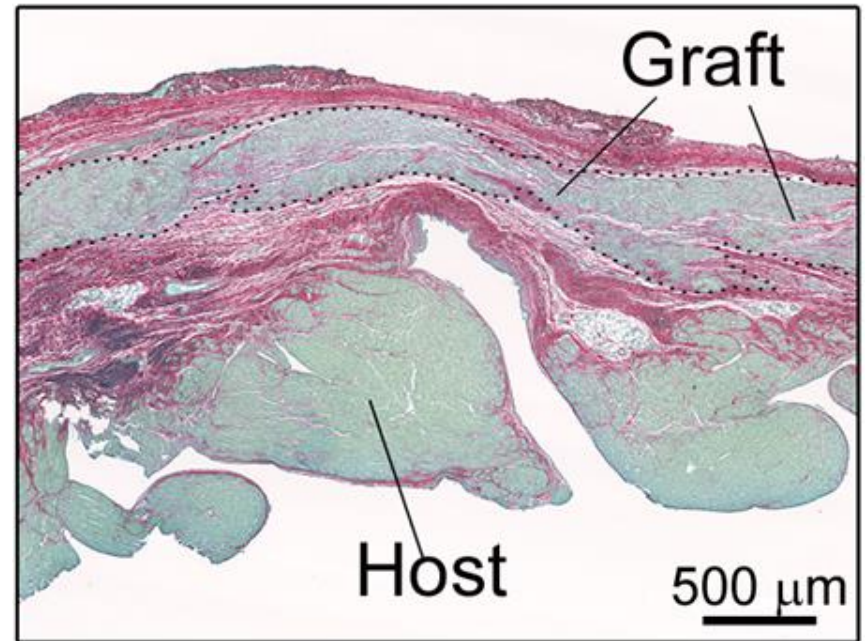
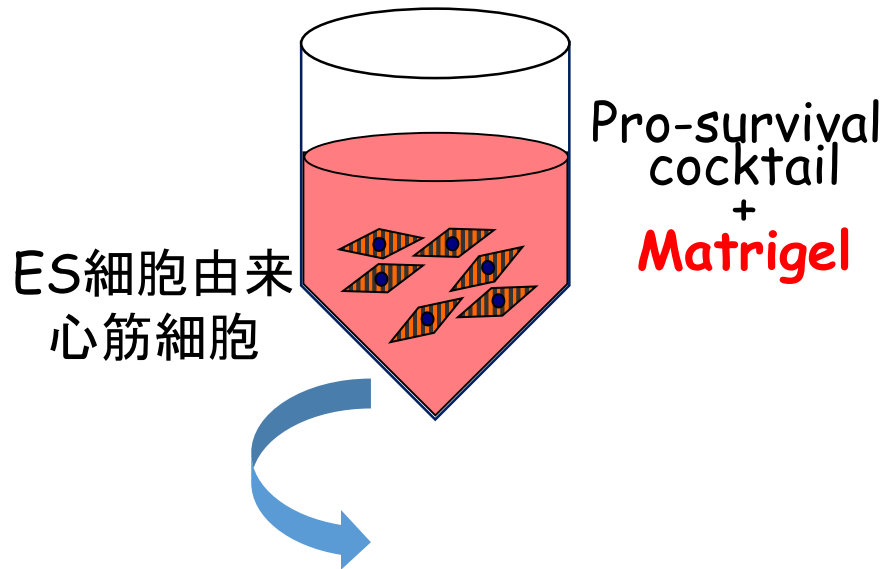
本日の発表内容

1. 霊長類心筋梗塞モデルを用いた再生医療研究
2. 新規心筋細胞移植法の開発

多能性幹細胞

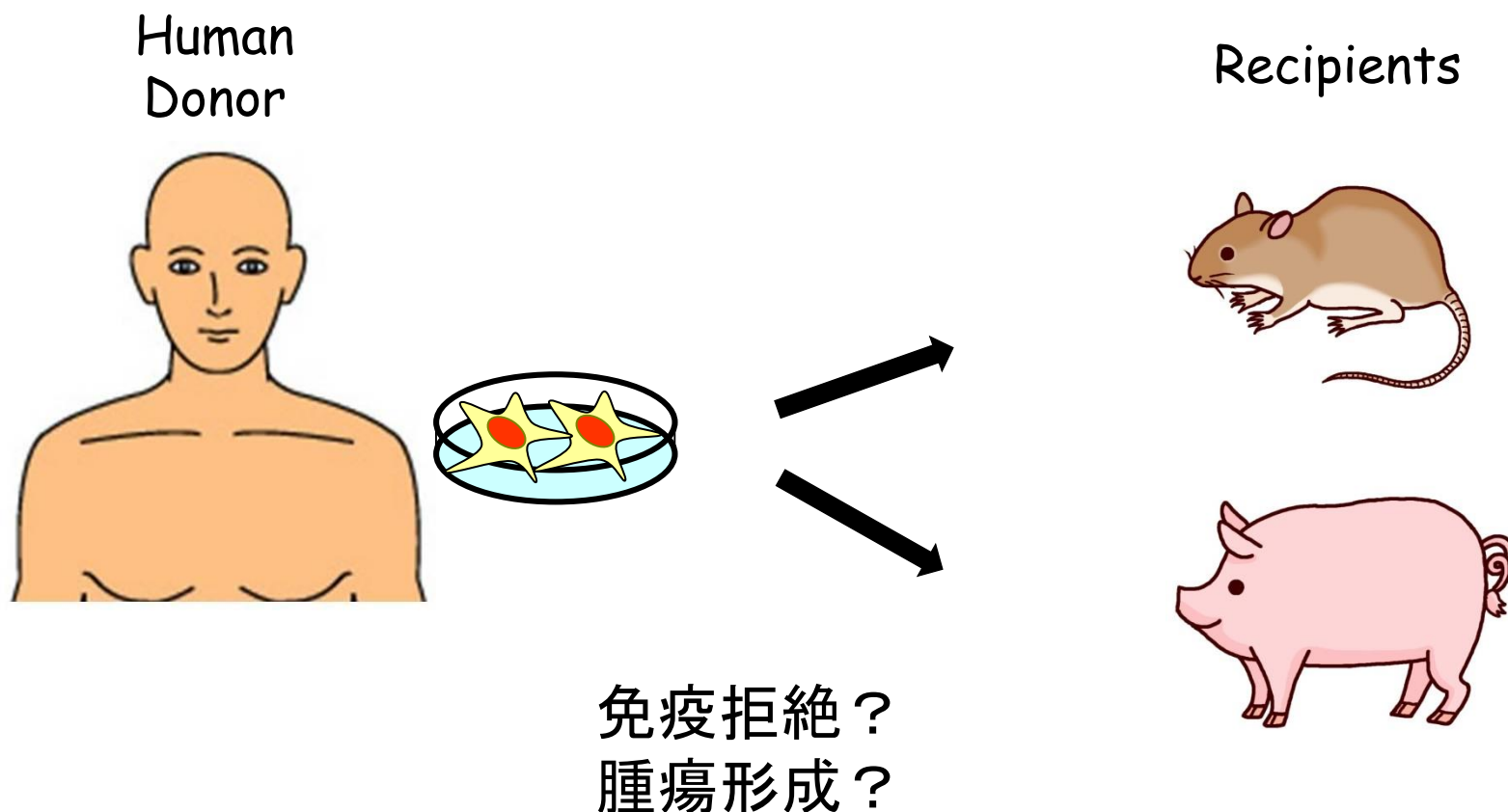


小動物心筋梗塞モデルを用いた検討



Shiba et al. *Nature* 2012

これまでの前臨床試験： 異種移植モデルにおける検討

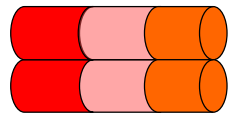


同種移植による検討が必要

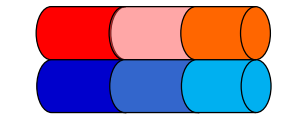
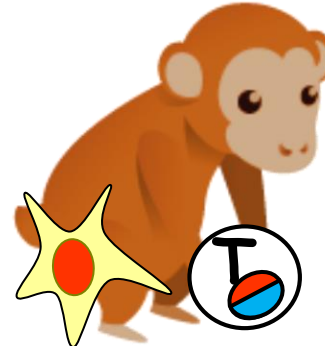
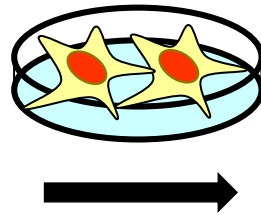
カニクイザルを用いたMHC型一致同種移植

Donor

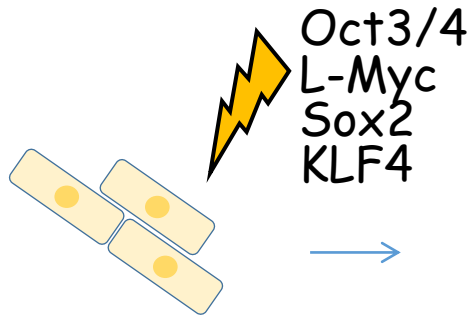
Recipient



MHC
homologous



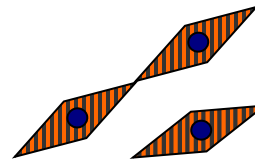
MHC
heterozygous



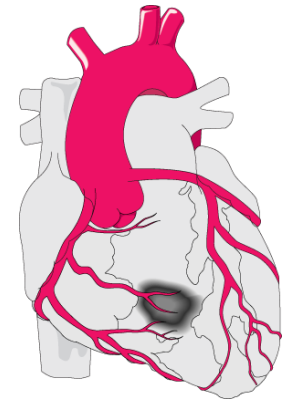
MHC-homologous
monkey
fibroblasts



Monkey
iPS cells

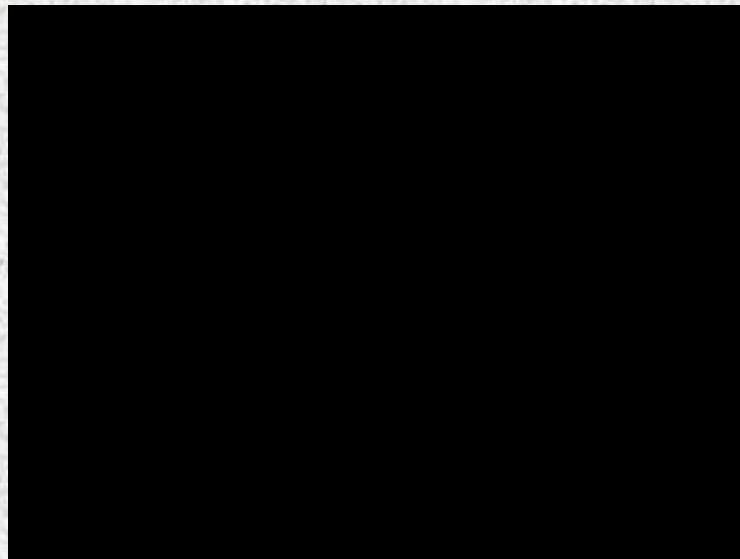


iPS-derived
cardiomyocytes

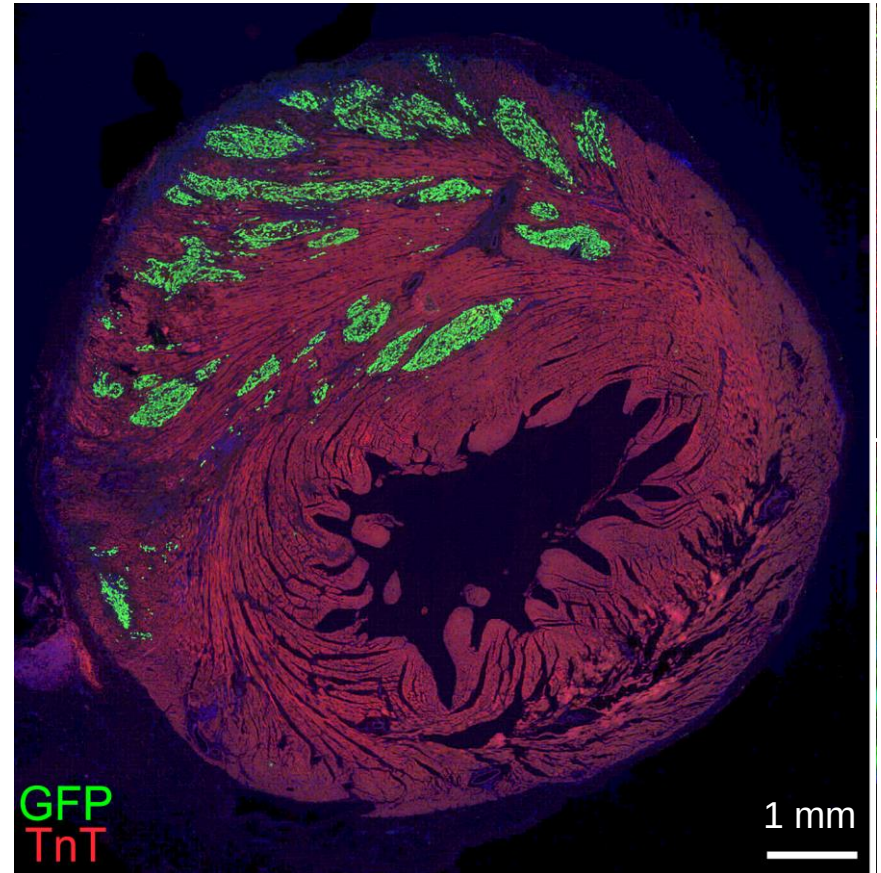
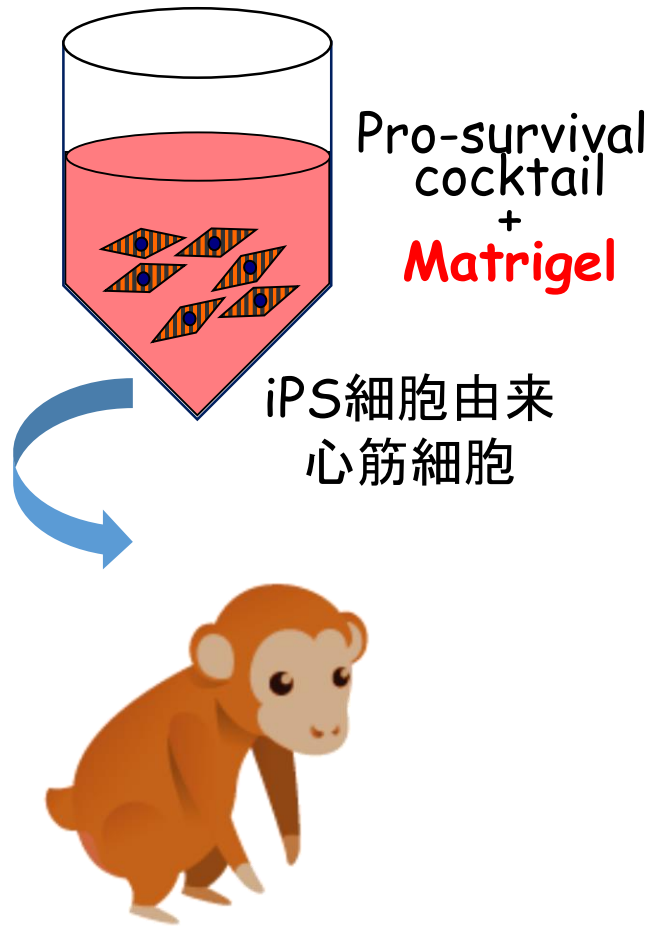


MHC-
heterozygous
monkeys

*In vivo*実験プロトコール



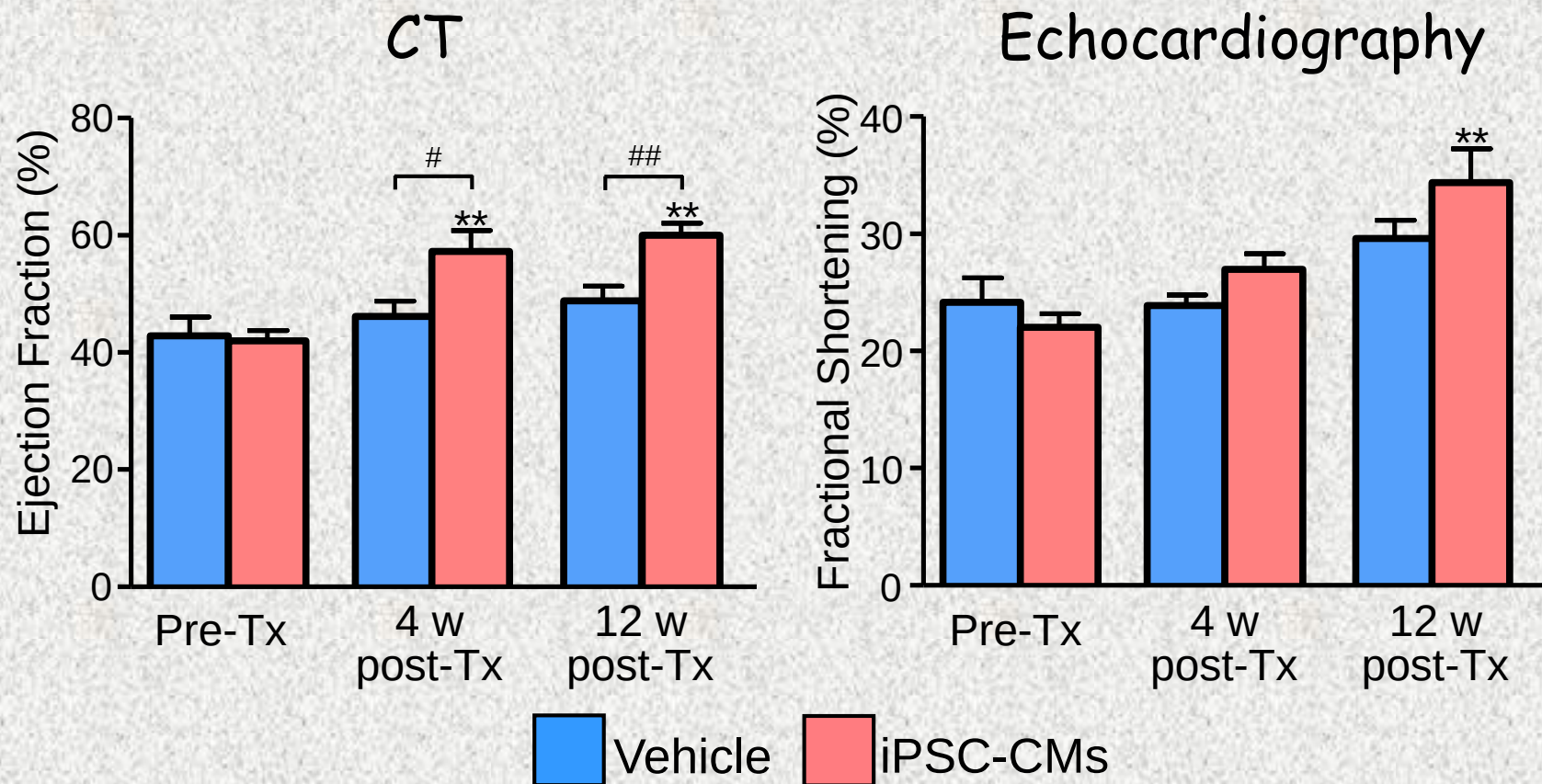
iPS細胞由来心筋細胞の長期生着



細胞移植12週間後

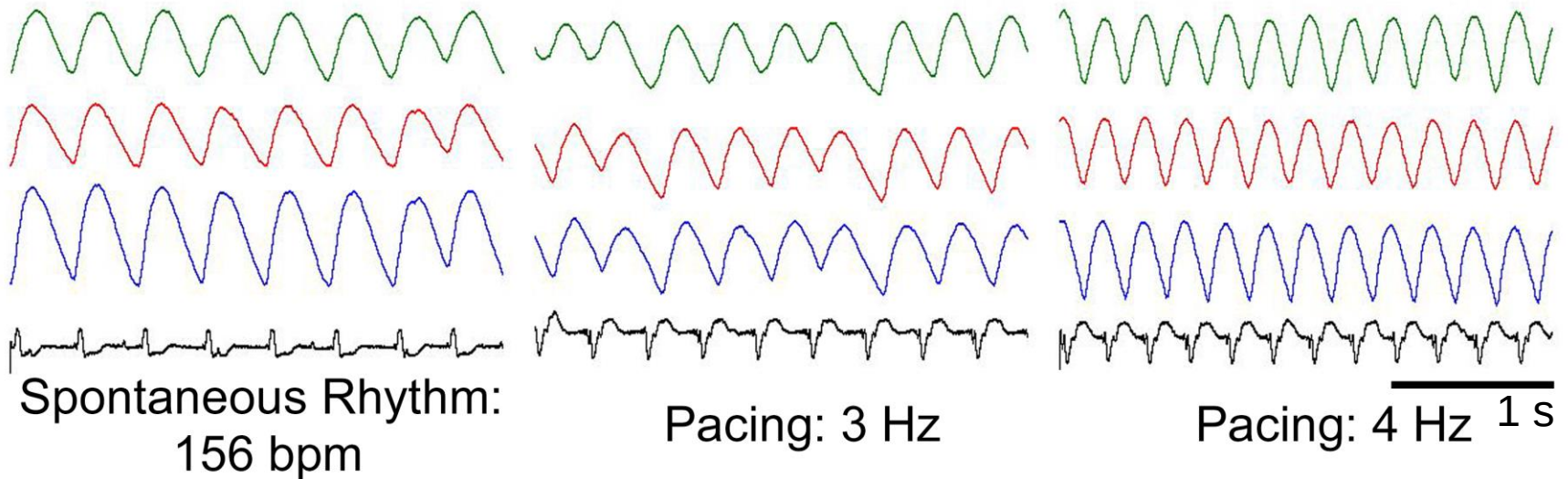
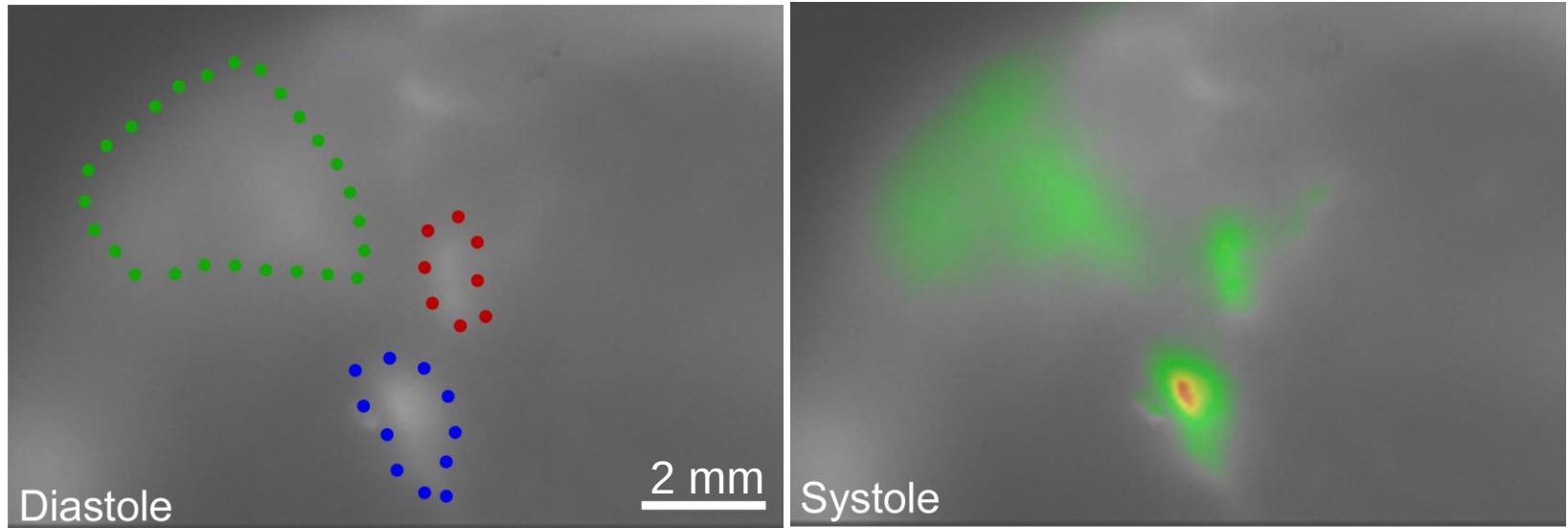
Shiba et al. *Nature* 2016

心筋細胞移植後の心機能改善効果



** P<0.01 vs. Pre-Tx, # P<0.05, ##P<0.01 vs. Vehicle

ホストーグラフト心筋の電氣的結合

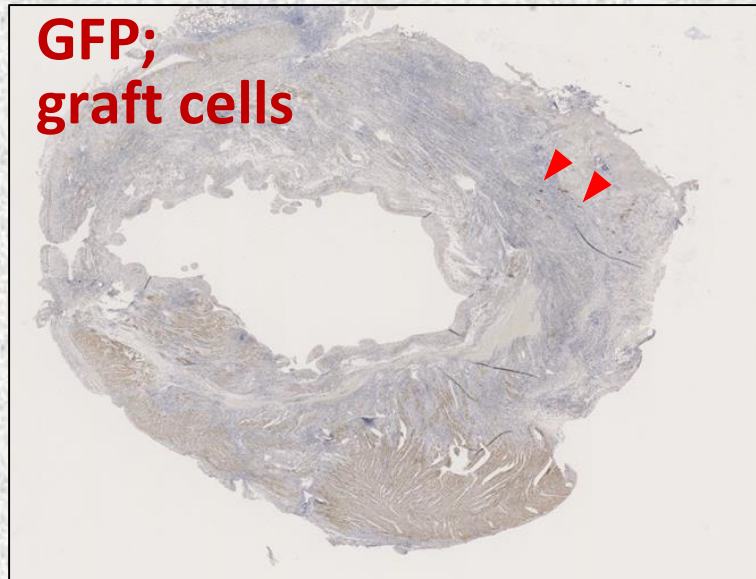


まとめ：霊長類を用いた前臨床試験

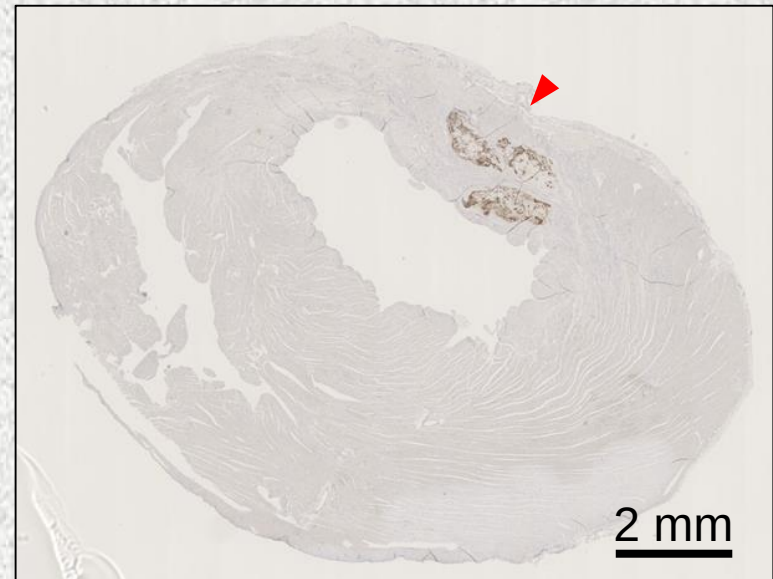
- ✓ 霊長類同種移植において、iPS細胞由来心筋細胞は傷害心臓に生着し、宿主心臓と協調して収縮することによって心臓機能を回復させた。

心筋細胞移植におけるマトリゲルの効果

iPS心筋+PBS



iPS心筋+マトリゲル



移植4週間後

Matrigelの主要構成成分

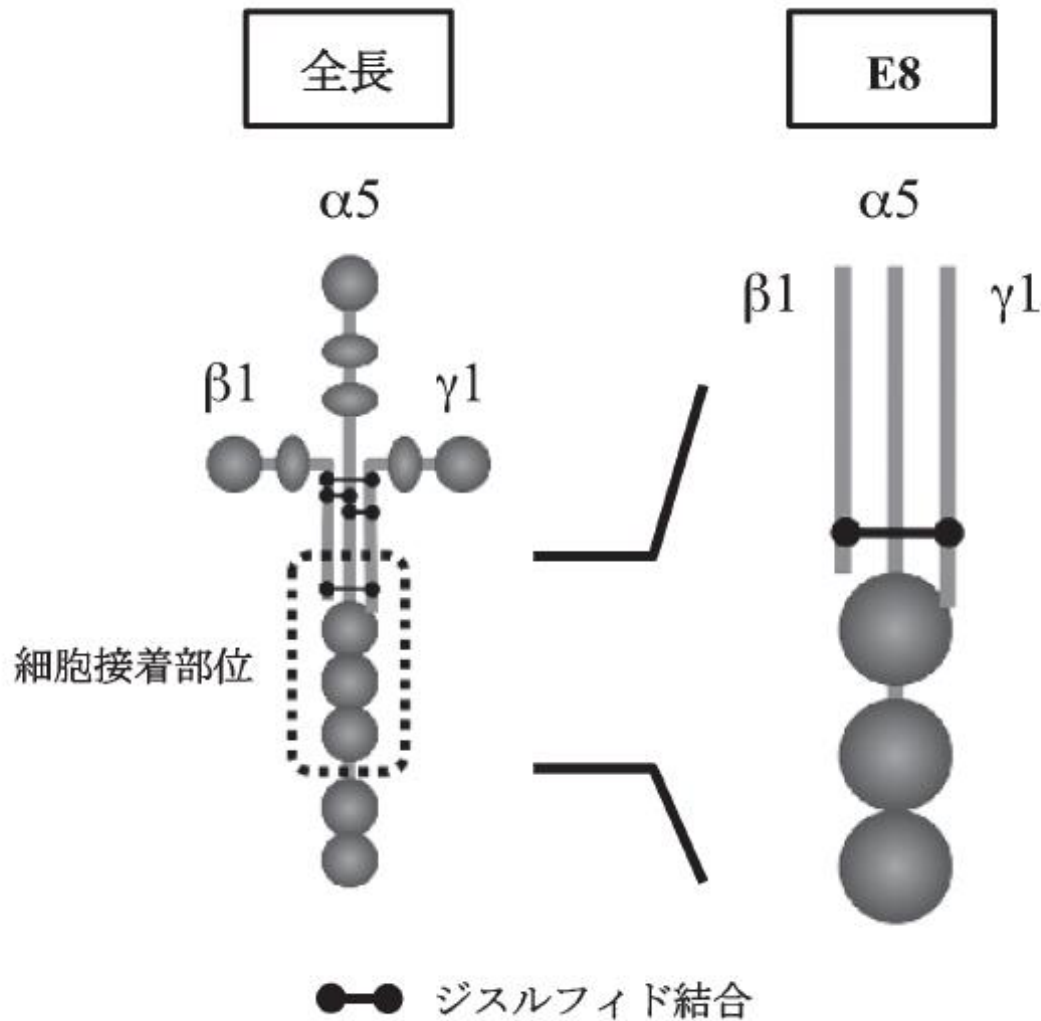
Laminin $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ 61%

Type IV collagen 30%

Entactin 7%

ラミニンとE8組換え体

大阪大学関口清俊先生
よりご提供



✓ インテグリンとの
結合部位のみを
含む

✓ 分子量 1/5

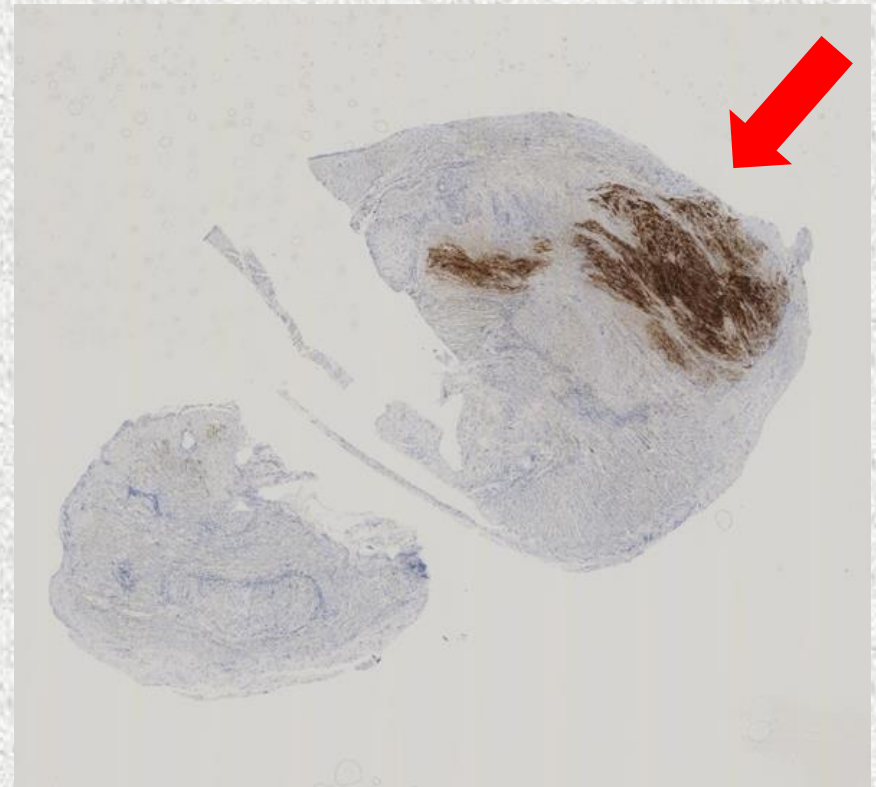
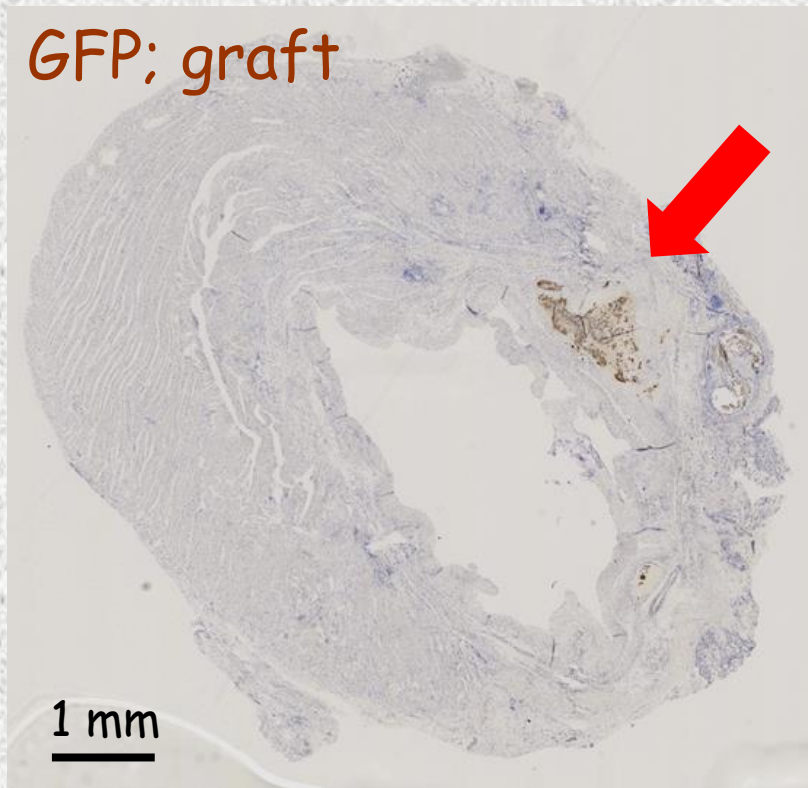
✓ 細胞接着活性・増
殖作用が強い

ラミニン・インテグリン発現パターンから 解析した至適ラミニンによる心筋移植

Matrigel (Laminin α_1)

Laminin α_x

GFP; graft



Unpublished data

まとめ：臨床応用可能な細胞移植法の開発

- ✓ ラミニンE8組換え体を用いた心筋細胞移植によりマトリゲルと同等以上の細胞生着を認めた。
- ✓ 前臨床試験によって有効性・安全性を確立し、臨床応用を目指す。