

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical research project for rare/intractable diseases

研究開発課題名： (日本語) 新規治療法開発に向けた組織工学的心筋組織による肥大型心筋症の病態解明
(英語) Functional analysis of bioengineered cardiac tissues from hypertrophic cardiomyopathy patients for the development of novel therapeutic strategy

研究開発担当者 (日本語) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 准教授 松浦勝久
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University, Associate Professor, Katsuhisa Matsuura

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

肥大型心筋症 iPS 細胞を用いた疾患研究が国内外で進められており、従来形態的な異常を指標とした疾患表現型および創薬研究が行なわれている中で、心筋組織の機能評価系が病態解析および創薬応用において求められている。本事業では、細胞シート工学と iPS 心筋大量培養技術を基盤に、心筋細胞と線維芽細胞で一定割合で混在する心筋組織の量産化を確立したとともに、単層心筋シート張力測定系での解析により、肥大型心筋症 iPS 心筋組織は、健常 iPS 心筋組織に比して顕著に張力および最大収縮速度が上昇していることが明らかとなり、また心筋シートに伸展刺激を加えることで、健常 iPS 心筋組織では伸展にしたがい張力が増強する一方で、肥大型心筋症 iPS 心筋組織は伸展にしたがい張力が低下する現象を見いだした。このことは、肥大型心筋症の心筋細胞が過収縮の状態にあることで、長期的に心筋細胞の障害を来しやすく、その結果拡張相へ移行しうる病態の一部を再現したものと考えられ、また伸展刺激による張力低下は、肥大型心筋症症例が、前負荷の増加に伴い左室拡張末期圧の増加に伴う心不全増悪を容易に来しやすい特性を示したものと考えられ、心筋機能解析を用いた疾患研究や創薬研究の可能性を多いに広げるものであり、その意義は非常に大きいものとする。

また本事業では、上記張力測定系を用いて、新規化合物が、肥大型心筋症 iPS 心筋組織の過収縮を軽減することを見いだしている。これは肥大型心筋症 iPS 心筋組織の表現型（病態）の改善に関連するものと考えられ、同薬剤を用いた肥大型心筋症に対する創薬研究へつながる成果と考える。

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) exhibits chronic heart failure and high sudden death rate with diastolic dysfunction based on cardiac hypertrophy as a principle property, and the case of a dilated HCM accounts for about 10% of cardiac diseases for heart transplantation in Japan. Diastolic dysfunction in HCM is results from complex events such as cardiac hypertrophy and fibrosis, while the functional properties of cardiomyocytes in HCM are fully unclear. We developed a tension measuring system of human cardiac cell sheet based on our original iPS cell derived cardiomyocyte mass production system and cell sheet technology, and have found for the first time that bioengineered cardiac tissues using cardiac cells derived from HCM patient-iPS cells shows the increased tension and the maximum contraction velocity compared with that from normal iPS cells. These findings indicate that the pathology of HCM is caused by not only cardiomyocyte hypertrophy but also functional abnormality, and the left ventricular outflow tract obstruction and an increased pressure gradient in left ventricle in obstructive hypertrophic cardiomyopathy might attribute to an increase in the blood outflow rate due to the excessive maximum contraction velocity. And also excessive contraction state of cardiomyocyte in HCM accounts for cardiomyocyte injury due to the persistent excess of intracellular calcium concentration, which leads to diastolic dysfunction due to

tissue fibrosis and the transition to dilated HCM. Therefore "diastolic dysfunction based on cardiac hypertrophy", a fundamental pathological condition of HCM, might be a result from excessive contraction state of cardiomyocytes, and this excessive contraction state should be intervened for fundamental therapy.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 0 件）

1. 山崎祐、松浦勝久 心筋シート作成に向けた試み 循環器内科 2016, 80,322-327

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Possible future of regenerative medicine using cell sheet engineering and iPS cell technology、口頭(招待講演)、松浦勝久、The 13th International Congress of Human Genetics、2016/04/04、国内
2. iPS 細胞を用いた再生医療の実用化に向けた取り組み、口頭(招待講演)、松浦勝久、第 39 回未来医学研究会大会、2016/0521、国内
3. Cardiac function analysis using iPS cell-derived bioengineered human cardiac tissues、口頭、山崎祐、松浦勝久、第 30 回国際心臓研究学会日本部会、2016 年 12 月 17 日、国内
4. iPS 細胞の臨床応用に向けた挑戦、口頭(招待講演)、松浦勝久、第 9 回ヘルシエイジング学会学術集会シンポジウム、201702/25、国内
5. Cardiac function analysis using iPS cell-derived bioengineered human cardiac tissues、口頭、山崎祐、松浦勝久、第 81 回日本循環器学会学術集会、2017 年 3 月 17 日、国内
6. 心臓間質細胞の特性解析を通じた心筋再生医療開発、口頭(招待講演)、松浦勝久、第 16 回日本再生医療学会総会シンポジウム、2017/03/09、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし