

## 再生医療による心不全の現状

慶應義塾大学循環器内科教授

福田 恵一

(聞き手 大西 真)

**大西** 再生医療による心不全治療の現状について最新のお話をうかがいたいと思います。

まずはじめに、心不全治療における再生医療の位置づけですが、これは今後どのようなになると考えられますか。

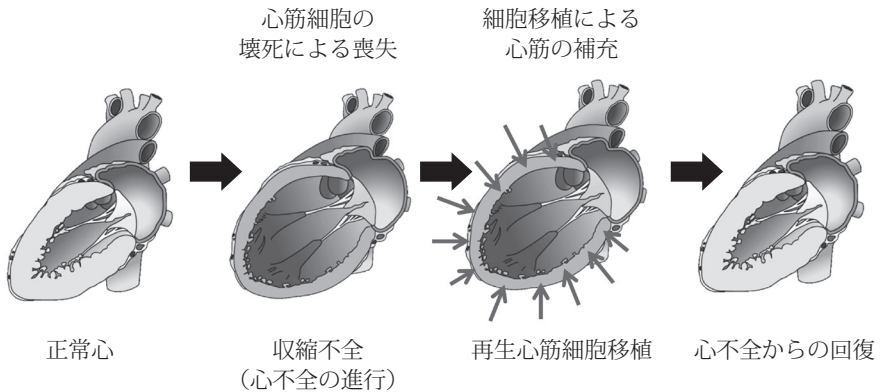
**福田** 心不全治療は、現在、薬物による治療法と、ペースメーカーの一部ですが、心臓再同期療法という治療法があります。これで多くの心不全の方は何とか治療をしのぐことができますが、それよりも重症になった方は基本的には心臓移植をしなければ根治的な治療にはならないということになります。ただ、心臓移植は、もちろんドナーが必要な治療ですし、年齢的に基本的には65歳以下の方が対象となります。心不全の患者さんはむしろ65歳を超えてから多くなるものですから、心不全の根本的な治療はないのです。

心不全というのは大きく分けると心臓の筋肉の一部が失われてしまって収縮が落ちることによる収縮不全といわれるものと、どちらかという高齢者

に多い心臓の拡張が十分に行われないタイプの拡張不全、その2つに分かれることになります。例えば、心筋梗塞や心筋炎など、幾つかの心臓の病気では心臓の筋肉の細胞が失われてしまうことで心不全になっていきます。従来はこれに対して治療法がなかったのですが、それを治療していこうというのが再生医療と考えられると思います。

より具体的に申し上げますと、いわゆるiPS細胞を用いて心臓の筋肉をつくる。特に、心臓の筋肉といっても、実は詳しく見るといろいろ種類があり、心房の筋肉、心室の筋肉、それから刺激伝導系といわれるものの心筋細胞など、種類は異なっています。このうち心室筋の細胞を選択的につくり出して、これを細胞移植というかたちで移植をしていくのが、心不全の再生治療になると思います。そして、この心不全の再生治療では、現在、かなりの成果が挙げられており、少なくとも動物実験ではかなり期待ができるところまで来ているといえます。

図1 再生心筋細胞移植による治療の到達点



**大西** iPS細胞を使った開発の利点、あるいは何か課題のような点はありませんか。

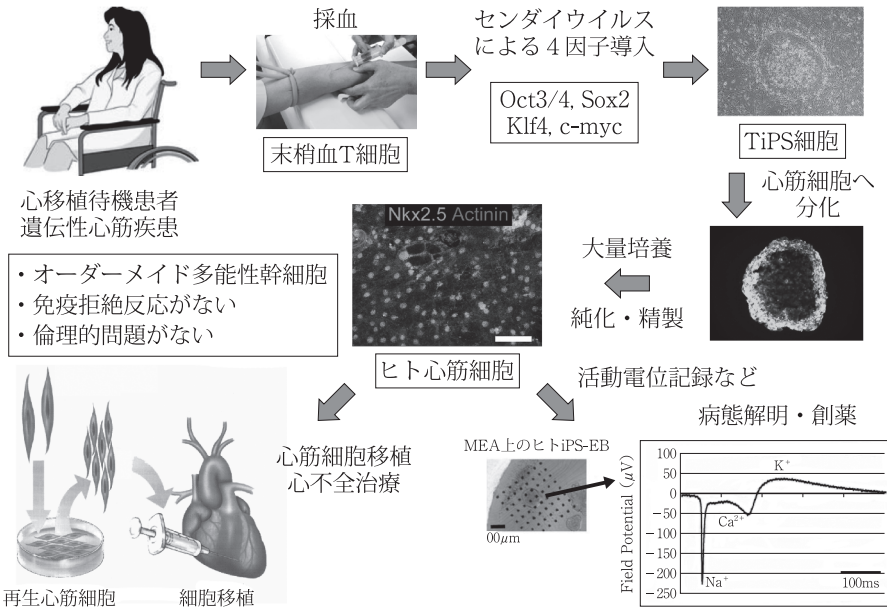
**福田** iPS細胞は、京都大学の山中先生がノーベル賞を取られた画期的な研究です。もともとは皮膚の細胞、あるいは血液等の細胞に対して、いわゆる受精卵からつくられるES細胞が発現している4つの遺伝子を入れることでES細胞と同じような細胞ができるというのが最大の特徴です。この技術を何とか医療応用したいと我々は研究を進めているのです。

その際、現状においては各個人からiPS細胞をつくって、それを再生医療に応用するにはまだちょっと時間がかかると思います。iPS細胞を一人ひとりつくるとするのは時間がかかる。あるいは、お金がかかるため、それは将来の課題だろうと考えています。

現状で最も現実的な路線は、HLAを一致させたiPS細胞を用いて臨床応用する方法です。赤血球の血液型はABO型で規定されていますが、いわゆる白血球や、それ以外の細胞の型はHLAというもので規定されています。日本人は、このHLAが一致している方が非常に多い。最もHLAの頻度が多い方、それがたまたま父親から来たHLAと母親から来たHLAが一致しているような方がいらっしゃいます。こういう方を、山中先生は、スーパードナーと呼んでいますが、その方からiPS細胞をつくって、これを医療に応用すると、だいたい日本人の30%ぐらいの方にiPS細胞の治療がうまくいくといわれています。

iPS細胞は、拒絶反応なく移植ができるという面では大きな利点があるわけですが、現時点においては技術的な

図2 iPS細胞を用いた難治性心筋疾患に対する病態解析・治療法開発



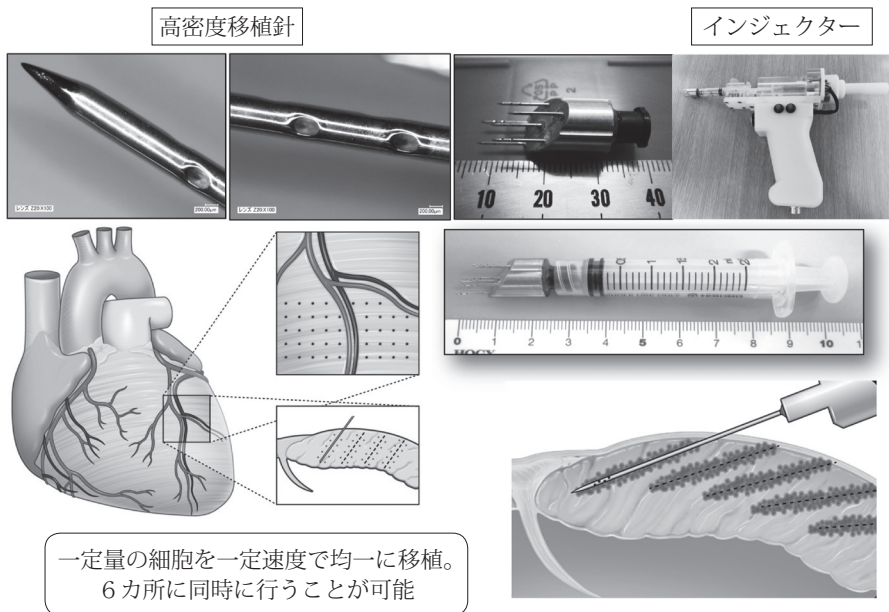
課題もあります。iPS細胞そのものが残っていると腫瘍形成をしてしまうというのが問題となっています。ただ、これに対しては、我々はかなり技術開発を進めましたので、iPS細胞から心筋細胞をつかって、さらに残っているiPS細胞を完全に消失させることができる、こういう技術を開発しています。これを使うと純度が99%以上の心筋細胞をつくることができるようになっていきます。これを免疫不全マウスに移植したところ、1年間たっても腫瘍形成が起きず、心筋がきれいに生着していたため、それで臨床応用のめどが立っ

たのではないかとわれているのです。

**大西** それでは実際、具体的にどのように心臓の再生医療は行われていくものなのでしょうか。

**福田** 現在、山中先生がつくった、HLAの頻度が最も高いiPS細胞から心臓の筋肉をつくり、これを完全に心筋細胞だけに純化精製することができます。これを心臓の中に移植をする。最近、はやりの言葉でオルガノイドというのですが、心筋細胞の塊にして、それを心臓の中に移植すれば非常に効率的に心臓の筋肉に生着することができる。移植した心臓の筋肉の細胞が周り

図3 高密度・均一に細胞を移植するデバイスの開発



一定量の細胞を一定速度で均一に移植。  
6カ所に同時に行うことが可能

の心臓と非常によくなじんで、しかも移植をしたときには胎児型の心臓の筋肉ですが、移植をして数カ月たつと完全な大人型の心臓になっていることから、心臓の収縮に貢献できることを確認しています。

**大西** 再生医療による心不全治療の現在の状況と今後の展望について、教えてください。

**福田** 現在はPMDA、これは国の審査機関ですが、ここで審査を行っています。国の基準を満たすような、前臨床安全性試験を行う必要がありますが、これを順次進めているところです。そ

うすると、心臓の筋肉が大量にできるようになる。移植するためのデバイスというか、移植するための道具もすでに準備されています。こういったものを用いて、ブタやサルなどの大動物でも前臨床試験が進められていて、極めて良好な成績が得られています。ですから、これを基にして、最初の段階では安全性を担保するための医師主導の臨床試験を行う。安全性が担保された後に臨床試験を行うというかたちでこの医療を普及していきたいと考えています。

**大西** かなり進歩してきているので

すね。近い将来、臨床応用できそうですか。

**福田** 我々が実際に移植した心筋細胞がその後どうなっているのかを観察しています。心筋細胞は非常におもしろい細胞で、胎児のときには細胞分裂して数が増えてくるのですが、出生後、心筋細胞は細胞分裂することはありません。生まれた後、心筋細胞の数は増えないのですが、一個一個の心筋細胞が大きくなることで大人の心臓が形づくられてきます。そこでたいへん興味深いのは、我々が移植した心筋細胞は、最初の段階では非常に小さな細胞なのですが、移植をして時間がたつと、この心筋細胞がどんどん大きくなって、やがて数カ月後、あるいは1年たったところでは、心臓の組織に非常になじむようになります。心筋細胞は、切片

をつくってみると、短冊形をした長細い細胞なのですが、こういった再生心筋細胞を移植した組織を観察すると、完全に大人型の心筋細胞ができています。これを使って安全に移植ができることがわかっています。

**大西** 今後、高齢の方の心不全も増えると思うのですが、そういう高齢の方にも安全にできそうな気がしたので、いかがでしょうか。

**福田** 当初は、不整脈が起こるのではないかと、いろいろ懸念があったのですが、実際にやってみると、それほど副作用がなく、大きな問題もなく移植することができることがわかってきて、今後の臨床応用が楽しみです。

**大西** たいへん期待できますね。どうもありがとうございました。