

## iPS細胞を使った心筋細胞移植治療

慶應義塾大学循環器内科教授

福田 恵一

(聞き手 池脇克則)

---

iPS細胞を使った重症心不全患者への心筋細胞移植治療についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

---

**池脇** 最近、心不全患者さんが日本で大きな問題になって、中でも重症な方は心移植が必要です。ただ、心移植は日本では少なく、一方で、重症の心不全の患者はけっこう多いということでは、将来の治療というよりも、今必要とされる治療ですね。その中で先生がiPSを使った治療をスタートするところまで来られました。ここまでもいろいろな苦労があったと思うのですが、まずこの治療はいつぐらいから考えて始めたのでしょうか。

**福田** 私は1995年にアメリカ留学から帰ってきました。そのときに、誰も実施したことがないけれども大きなニーズがある研究をしたいと考えました。当時は、ヒトのES細胞もiPS細胞もない時代で、ヒトの骨髄の中にある骨髄間質細胞といわれる細胞を用いて心臓

の筋肉を作ろうと考えました。この細胞は骨や軟骨や脂肪になることがすでに知られていて、心筋とは似ても似つかないように思えるのですが、骨髄の細胞というのは中胚葉系の細胞の幹細胞だといわれていたので、心臓の筋肉にもなるかもしれないと研究を行いました。その結果、骨髄の一部の細胞はしっかり心筋細胞になることを1999年に報告しました。この報告は、当時、JCIという医学誌に論文として発表されたのですが、その年で最も引用された論文になって、世界中に再生医療のブームが起きました。

欧米ではすぐに骨髄の細胞を心臓に注射するような乱暴な研究もされました。骨髄の細胞は確かにそういう能力は持っていますが、大量に心筋を作ることが難しかったのです。そこで我々

は、2000年からマウスのES細胞、2001年からヒトのES細胞を用いて心臓の筋肉を作る研究を行いました。そして、山中伸弥先生が2006年にiPS細胞の研究を報告された後は、iPS細胞を使って心臓の筋肉を作ろうという研究を行ってきました。

当初は心臓の筋肉をどうやって作ればいいのかわからなかった時代でしたが、やがて効率的に心筋細胞ができるようになりました。心臓の筋肉には、心房と心室とペースメーカーと、3つの異なる部位があるのですが、心不全の治療を念頭に置いた場合には心室筋の細胞を作らなければいけないということで、我々は心室筋特異的な心筋細胞を作る技術を開発しました。多くの施設が再生医療と言っていますが、心房筋と心室筋を作り分けることができるのはほんのわずかです。

次はこれを安全に移植するための技術開発が必要でした。というのは、iPS細胞から心筋を作ったとしても、その細胞の塊を直接心臓に移植すると、iPS細胞が残っているのです。残っているiPS細胞を移植してしまうと、心臓に奇形腫という腫瘍ができてしまうことがわかり、何とか心筋細胞だけを取り出す技術を開発しなければいけないということになりました。心筋細胞ができるようになった後は、その心筋細胞だけを取り出してくるという技術を開発することにしました。

すると、心筋細胞やiPS細胞というのは、細胞の中の代謝が大きく異なることがわかりました。平たく言えば、iPS細胞はブドウ糖とグルタミンを大量に使うのです。心筋細胞はブドウ糖とグルタミンももちろん重要ですが、ブドウ糖とグルタミンがなくても生きていけて、乳酸をエネルギー源にして生きていくことができるという性質の差があることを見つけ出し、心筋細胞だけを取り出してくることが技術的に可能になりました。これによって、安心して心筋細胞だけを取り出して移植することができるようになり、大量生産のための技術開発をしてきました。

**池脇** 失礼ながら、iPSができてから、先生方は動かされたのかと思ったのですが、なんと25年前にこの発想が論文文化され、着々と準備をしている中で、ちょうどiPSが登場したという歴史のある研究をされているのですね。

**福田** そうですね。いろいろなタイプの研究者がいると思うのですが、私はどちらかという深く掘り下げていくタイプの研究です。時のはやりの研究をされていく医師もいる中、やはり臨床応用にたどり着くまでは、この研究は諦めてはいけないと思いました。

**池脇** iPSさえあればできるのではないかという簡単なものではなくて、いかに効率よく心筋細胞を作るかを独自に研究されてきた中で、今回、たしか2020年2月に学内で申請されたので

したか、厚生労働省に同年8月に認可を受けたとのこと。いよいよスタートというところまで来たのですね。

**福田** はい。我々はこの後、臨床をすぐにも開始したいと考えています。どのようなプロセスを踏むのかですが、我々は京都大学の山中先生方が作られた特別なiPS細胞を用います。どういう意味で特別かということ、血液型で例えて言うと、O型の血液型はほかの血液型の人に輸血できますよね。いわゆる白血球あるいはその他の細胞にはHLAという、血液型でいえばABO型みたいなものがあります。非常に種類が多いのですが、日本人の場合には比較的、HLAのタイプは3つのタイプに分類されます。ひょっとしたら大陸型、北日本型、南日本型、それが融和して一つの民族を作ったのではないかと考えられます。その中で一番頻度の高いHLAのタイプの方からiPS細胞を作ると、日本人の18%ぐらいの方にさしたる免疫抑制剤を使わなくても拒絶反応のない移植を行うことができます。

ハプロタイプ、ホモiPS細胞といわれますが、我々のところでは、この細胞を用いて心臓の筋肉を作り、直接心臓の筋肉の中に移植する方法を取っています。ただ、そこでばらばらの細胞を心臓の中に移植すると、移植の効率が非常に低くて、細胞が死んでしまったり、あるいは外に流れ出てしまったりすることがあるので、我々は心筋細

胞を1,000個ぐらいの塊にして移植することを考えています。

**池脇** 心筋球といわれているものですね。

**福田** そうですね。このようにしますと、心筋細胞の生着率は極めて高くなります。我々はマウス、ラット、あるいはサル的心臓にヒトの心筋細胞を移植していますが、きれいに生着しています。横紋構造を取って、心臓の筋肉をそのまま移植したような非常にきれいな移植をすることができます。これをfirst in humanでは拡張型心筋症の方々を対象として移植を行う臨床研究を考えています。そしてその後には虚血性心疾患、例えばバイパスを行うときに、同時に心筋細胞移植を行う治験を考えていまして、それに向かって準備を進めているところです。

**池脇** 大阪大学でもiPS細胞を使った心不全の再生治療に関して研究されていますが、大阪大学では心筋のシートを心臓の表面に貼って、それを生着させて心機能を改善するというのをされています。そういう方法論の違いといいますか、アプローチの違いを先生はどのように見えていますか。

**福田** もちろんいろいろな方法があってしかるべきだと思います。大阪大学の先生方が考えていらっしゃるの、心筋細胞から分泌される細胞増殖因子やサイトカインが心臓の筋肉に栄養を与えるパラクライン作用といわれてい

るものです。我々はremuscularizationと言っていますが、心臓の筋肉の中に直接心筋球を移植することで、移植した心筋が心臓の筋肉を補填するような、そういうかたちの移植です。長期間生着して収縮力を高めるといった意味では、いわゆる本来の意味の再生医療かと考えています。

**池脇** どちらがいいとか、そういう問題ではなくて、いろいろなアプローチで、最終的には患者さんのメリットになるような心不全の治療になるのが一番大きなところですよ。

**福田** そうですね。もちろん、心臓の筋肉の中に移植しますので、きれいに生着してくれますが、移植の当初に不整脈が若干出ることわかっています、我々は慎重に臨床研究および治

験を進めようと考えています。

**池脇** こんなにいいのだから、どんどん進めてはと思ってしまいますが、先生は数年かけて数例の症例で行って、本当に安全性を確実に見た後に、と考えておられると理解しましたが、そういうことなのでしょうか。

**福田** 特に霊長類を使った実験は大事で、サルの心臓に心筋細胞を移植すると、心機能もよくなるし、さしたる不整脈も起こらないことを見いだしています。そういった意味で、それがヒトで同じことが起これば、心不全を劇的に改善することができるかもしれないと考えています。

**池脇** 今後順調にいくことを願っております。