

令和 3 年 4 月 22 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10742

研究課題名(和文) 心筋細胞細胞外マトリックスグラフト移植による新しい心不全治療の開発

研究課題名(英文) Novel treatment for heart failure - cardiomyocytes implantation by using matrix graft

研究代表者

宮城 泰雄 (Miyagi, Yasuo)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：00350116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：心筋再生医療の問題点として、移植細胞の生着率と生存率の低値が挙げられる。解決策として、移植細胞外部環境の改善がある。細胞は、細胞外マトリックス(ECM)内で生存しており、組織工学の発達により、多くの人工ECMが開発されてきた。本実験では、心筋細胞を人工ECM上で培養し、心筋細胞ECMグラフトを作成して、傷害心筋表面に移植する。ECMグラフトには、物理学的強度も有し力学的補強を担う。そして、移植された心筋細胞は、傷害心筋で損なわれた心筋興奮伝播を再構築し得る。心筋細胞ECMグラフト移植は、心筋再生医療領域でも細胞移植の有用な基材の応用が考えられ、細胞移植方法の改良に寄与すると予想される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回研究において、細胞生着には、適度なポラスサイズでコラーゲンベースのTachsilが最も本研究に適することが判明した。また、実験動物においても、層状のTachosilが移植可能なことが我々の実験結果から判明した。さらに心筋梗塞ラットを作成し、その心筋梗塞部位に上記のTachosilを移植した。心筋梗塞作成4週間後に安楽死させた標本を検討した。結果は、Tachosilは、消失していたが、心筋梗塞層は、心筋梗塞のみの場合に比較して、縮小していることが判明した。本研究の計画のうち、動物実験系は確立された。今後、本研究の結果をもとにすることで、移植ECMの手法が大いに進むものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：A major problem in myocardial regenerative medicine is the low engraftment rate and survival rate of transplanted cells. The solution is to improve the external environment of the transplanted cells. Cells live within the extracellular matrix (ECM), and with the development of tissue engineering, many artificial ECMs have been developed. In this experiment, cardiomyocytes are cultured on artificial ECM, cardiomyocyte ECM grafts are prepared, and transplanted onto the surface of injured myocardium. The ECM graft also has physical strength and is responsible for mechanical reinforcement. The transplanted cardiomyocytes can then reconstruct the myocardial excitatory propagation impaired in the injured myocardium. Cardiomyocyte ECM graft transplantation is expected to contribute to the improvement of cell transplantation methods, as the application of useful base materials for cell transplantation is also considered in the field of myocardial regenerative medicine.

研究分野：心筋再生医療

キーワード：心筋再生医療 心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

我が国は、世界でも高水準の平均寿命を誇る一方、急速な高齢化が問題となっている。さらに、生活習慣の欧米化などにもない疾病構造も大きく変化しつつある。具体的には、高血圧や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の更なる増加が予想される。動脈硬化性疾患の末期像である心不全患者も増加傾向にあり、これまで通りの治療法では、対処できない状態となる。特に重症心不全は、心臓移植しか効果的な治療方法がなく、世界的にもドナー不足が問題となっている。また、心移植以外の治療法(薬物療法、外科的治療)では、3年で約30%の生存率しかなく、極めて予後不良である。このような状況の中で、本研究のような心筋再生医療が実用化されれば、心不全の治療成績が向上されるだけでなく、様々な効果が期待できる。しかし、心筋再生医療の臨床試験での結果は、満足できるものではなく、臨床応用されるまでにいくつかの問題を抱えている。その一つとして、細胞の移植方法が挙げられる。

これまでの再生医療の臨床応用もしくは、基礎分野の前臨床研究の中心は、細胞移植にあった。これは、細胞のみを標的組織に注入するという方法論であった。しかし、移植された細胞のほとんどは、細胞死などにより、移植部位には生存できない。そもそも、生体組織とは、細胞とその周囲環境からなる複合体である。細胞だけでは、組織は成り立たず、その細胞周囲環境が必要となる。この周囲環境を細胞外マトリックス(extracellular matrix: ECM)という。ECMには、様々な役割がある事が解っており、細胞生存においても重要である。近年、このECMの役割を代用できる人工生体素材(バイオマテリアル)の研究が盛んで、多くの分野で既に臨床応用されている。心筋再生医療に最適なバイオマテリアルによるECMが確立されれば、移植された心筋細胞の生着率、生存率が向上し、臨床応用への可能性も高まると確信する。

研究代表者は、これまで、組織工学を応用した心筋再生医療の研究をしてきた。特にそれぞれのバイオマテリアルの特性を生かした外科的応用方法に関する研究では、学会および論文発表をしている。その知見を元に今、主に使用されているバイオマテリアルとその特性を説明する。図7に示すように、虚血傷害を受けた心筋を治療する場合、組織工学を細胞移植に応用する方法はいくつか挙げられる。我が国では、細胞シートやジェルタイプのバイオマテリアルは、研究が盛んである。しかし、細胞シートは、極めて薄いため、操作が難しい。実際に心臓に移植する場合、薄い細胞シートやジェルは、強度が無く、常時運動をしている心臓を物理的にサポートする事は不可能である。それに対して、細胞外マトリックス(extracellular matrix; ECM)は、心臓の作り出す動的環境に耐え得る十分な耐久性と心臓内圧に対抗する強度を有する素材が多い。

2. 研究の目的

心筋再生医療の大きな問題点として、移植細胞の生着率・生存率の低値が挙げられる。その一つの解決策として、移植細胞外部環境の改善がある。細胞は、細胞外マトリックス(ECM::extracellular matrix)内で生存しており、組織工学の発達により、多くの人工ECMが開発されてきた。本実験では、心筋細胞を人工ECM上で培養し、心筋細胞ECMグラフトを作成して、傷害心筋表面に移植する。心臓は動的臓器であるため、傷害心筋は、力学的、電気生理学的な補助が必要となる。ECMグラフトには、物理学的強度も有し力学的補強を担う。そして、移植された心筋細胞は、傷害心筋で損なわれた心筋興奮伝播を再構築し得る。心筋細胞ECMグラフト移植は、心筋再生医療領域でも細胞移植の有用な基材の応用が考えられ、細胞移植方法の改良に寄与すると予想される。

3. 研究の方法

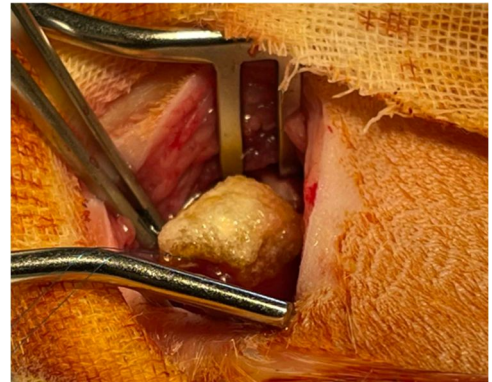
ECMグラフトの作成:種々のバイオマテリアル上で心筋細胞の培養を行ない心外膜移植に適した心筋細胞ECMグラフトを作成する。

動物モデルの作成:ラット心筋梗塞モデルを応用して、心不全モデルを作成する。実験的に作成された心不全に対して、細胞外マトリックス(ECM)パッチを用いた治療モデルを作成する。

4. 研究成果

平成 28 ~ 29 年度

今回使用するバイオマテリアルは、コラーゲンベースのバイオマテリアル(テルダーミス;テルモ、オリンパス) およびペルナック;GUNZE) および、インテグラ;Integra LifeScience)) と Tachosil (CSL ベーリング) と小腸粘膜下組織 (SIS) ベースのバイオマテリアル (OASIS 細胞外マトリックス;Cook Biotech)) から、移植と細胞生着に最適なバイオマテリアルを選定した。



細胞生着には、適度なポアサイズでコラーゲンベースの Tachosil が最も本研究に適することが判明した。また、実験動物においても、層状の Tachosil が移植可能なことが我々の実験結果から判明した(右図)。

平成 30 ~ 令和 1、2 年度

心筋梗塞ラットを作成し、その心筋梗塞部位に上記の Tachosil を移植した。心筋梗塞作成 4 週間後に安楽死させた標本を検討した。結果は、Tachosil は、消失していたが(右図 1)、心筋梗塞層は、心筋梗塞のみの場合に比較して、縮小していることが判明した(右図 2)。



本研究の計画のうち、動物実験系は確立された。今後、本研究の結果をもとにすることで、移植 ECM の手法が大いに進むものと考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丸山 光紀 (Maruyama Mitsunori) (30333123)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	藤井 正大 (Fujii Masahiro) (60297926)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	時田 祐吉 (Tokita Yusuke) (20386189)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	
研究分担者	太良 修平 (Tara Shyuhei) (80465319)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関