

第19回 日本心臓血管外科再生治療研究会プログラム

日時：令和3年2月19日（金）18:20～19:40

（第51回日本心臓血管外科学会学術総会 第1日目）

18:20 - 18:28 情報提供『ハートシート』

テルモ株式会社

18:28 - 18:32 開会挨拶

当番世話人 宮川 繁（大阪大学）

18:32 - 19:35 一般公演（発表7分、質疑応答2分）

座長 伊藤 学（佐賀大学）
河村 拓史（大阪大学）

1. 圧負荷右心不全豚モデルに対する自家骨格筋由来筋芽細胞シートの有効性

荒木 幹太、宮川 繁、河村 拓史、上野 高義、戸田 宏一、
倉谷 徹、澤 芳樹
大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科

2. 九州大学病院での心不全再生治療への取り組みと2症例の経験

田ノ上 禎久、牛島智基、園田拓道、藤田智、神尾明君、小田晋一郎、木村聡、大石恭久、塩瀬明
九州大学病院 心臓血管外科

3. マウス下肢虚血モデルに対する筋芽細胞シート由来細胞集塊投与の有効性

三宅啓介、宮川繁、原田明希摩、澁谷卓、澤芳樹
大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科

4. ブタ心膜のエタノール処理による物性変化の検討

井上知也¹、神田圭一¹、山南将志¹、渡辺太治¹、上大介²、五條理志²、
夜久均¹

1 京都府立医科大学 心臓血管外科

2 京都府立医科大学大学院医学研究科 人工臓器・心臓移植再生医学講座

5. 異種移植モデルにおける超高静水圧印加(HHP)脱細胞血管グラフトの再細胞化

黒川俊嗣¹、升本英利¹、岸田晶夫²、湊谷謙司¹

1 京都大学心臓血管外科、2 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所

6. 抗炎症性マクロファージによる大動脈瘤治療効果の検討

緒方藍歌、成田裕司、碓氷章彦

名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科学

7. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞組織における、収縮・弛緩能の向上とその機序

後藤 博志^{1,2}、松浦 勝久²、関根 秀一²、小前 兵衛¹、

清水 達也²、小野 稔¹

1 東京大学大学院医学系研究科 心臓外科

2 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

19:35 - 19:40 閉会挨拶

代表世話人 五條 理志（京都府立医科大学）

1. 圧負荷右心不全豚モデルに対する自家骨格筋由来筋芽細胞シートの有効性

荒木 幹太、宮川 繁、河村 拓史、上野 高義、戸田 宏一、
倉谷 徹、澤 芳樹
大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科

自家骨格筋由来筋芽細胞シート移植(ASMST)の有効性メカニズムは、先天性心疾患に特徴的な右心不全にも有効であると考えられる。

【方法】5ヵ月齢のミニブタに対し主肺動脈絞扼術(PAB)を施行。PAB2ヵ月後に筋芽細胞シートを右室前面に移植。移植前、移植後2ヵ月で心機能検査を行い、その後病理学的評価(His)を施行。Control(C)群5例、シート移植(S)群5例で検討した。

【結果】移植後の心機能検査でC群に比べS群で右室機能の維持が示され(Tei: S 0.42 ± 0.06 vs C 0.70 ± 0.07 [p=0.02], RVEF: S 44.9 ± 2.2 vs C 31.9 ± 2.1 % [p=0.02], IRT; S 44.3 ± 9.2 vs C 97.3 ± 9.5 ms [p=0.03])、HisでもS群で心筋細胞の抗肥大化作用(S 13.5 ± 0.9 vs C 18.0 ± 3.0 μm [p=0.02])、血管新生作用(S 18.3 ± 1.5 vs C 10.7 ± 2.8 /104 μm^2 [p=0.04])が示された。

【結論】圧負荷右心不全豚モデルに対してASMSTは右心不全の進行を抑制し得た。

2. 九州大学病院での心不全再生治療への取り組みと2症例の経験

田ノ上禎久、牛島智基、園田拓道、藤田智、神尾明君、小田晋一郎、木村聡、大石恭久、塩瀬明
九州大学病院 心臓血管外科

九州大学病院は、九州で唯一の心臓移植認定施設、九州で最初の植込型補助人工心臓実施施設であり、九州で最も多くの心不全外科治療を行っている。しかしながら、心臓疾患に関する再生医療の経験はない。2018年からヒト(自己)骨格筋由来細胞シート「ハートシート」を実施する準備を進めた。対象となる患者を探すために、九州内の医師を対象に研究会を行った。また、九州大学病院近隣の心臓血管外科がない病院群と定期的に行っている合同カンファレンスでも情報交換を行った。56歳男性に対し、2020年2月、骨格筋の採取、6月、骨格筋芽細胞シートの移植を行った(1例目)。55歳男性に対し、9月、骨格筋の採取を行い、2021年1月に細胞シート移植の予定としている(2例目)。本施設の心不全再生治療への取り組みと2症例の報告を行う。

3. マウス下肢虚血モデルに対する筋芽細胞シート由来細胞集塊投与の有効性

三宅啓介、宮川繁、原田明希摩、澁谷卓、澤芳樹
大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科

【背景】末梢動脈疾患の細胞治療は、高度の虚血・炎症環境における投与細胞の生着率の低さが治療効果を制限すると考えられる。今回、細胞シート技術を用いて作成した筋芽細胞集塊は、細胞単体投与に比較して投与細胞の生着率を改善することで、組織再生効果が高まるとの仮説のもと研究を行った。

【方法】C57BL/6マウスの下肢虚血モデルに対し、マウス由来筋芽細胞集塊の筋肉内投与を行った(CC群)。コントロールとして同数の筋芽細胞(SC群)、生理食塩水(SA群)の投与を行った。血流測定はlaser Doppler (LDP)にて行い、血管新生・筋新生効果の評価を、組織染色およびPCRにて行った。

【結果】投与後1週間後の細胞生着率はCC群で有意に高かった。投与後1ヶ月後のLDP評価でCC群がSC群(P=0.01)およびSA群(P<0.0001)に比較し有意な血流改善を認め、組織学的にもCC群に血管新生および骨格筋新生の増強を認めた。PCRでは、投与後1週間以内に、CC群で血管新生ならびに筋新生に関与する種々の遺伝子発現の有意な増強を認めた。

【結語】細胞シート技術を利用して作成した筋芽細胞集塊は、投与細胞の生着率を向上することで、優れた血管新生ならびに筋新生効果を示した。

4. ブタ心膜のエタノール処理による物性変化の検討

井上知也¹、神田圭一¹、山南将志¹、渡辺太治¹、上大介²、五條理志²、夜久均¹

1 京都府立医科大学 心臓血管外科

2 京都府立医科大学大学院医学研究科 人工臓器・心臓移植再生医学講座

心臓血管手術時における血行再建術において自己心膜は広く応用されているが、通常無処理で生のままを用いるか、グルタルアルデヒド処理などの化学処理を行って用いることが一般的である。エタノールによる脱水処理も古くから行われている方法の一つであるが、エタノール処理が心膜の物理特性に及ぼす影響についての報告は少ない。今回エタノール処理でブタ心膜の物性がどの様に変化するかを検討した。無処理群 (RAW) エタノール処理群 (ET) グルタルアルデヒド処理群 (GA) の間で、破裂圧、糸引っかけ強度、引っ張り試験による破断張力・破断までの距離・ヤング率を比較した。破裂圧、糸引っかけ強度、引っ張り試験による破断張力・ヤング率は化学処理による変化は認められず、引っ張り試験による破断までの距離のみがGA群で上昇していた。エタノール処理は、広く行われている無処理・グルタルアルデヒド処理と比較して物理特性を劣化させることなく応用できる可能性が示唆された。

5. 異種移植モデルにおける超高静水圧印加(HHP)脱細胞血管グラフトの再細胞化

黒川俊嗣¹、升本英利¹、岸田晶夫²、湊谷謙司¹

1 京都大学心臓血管外科

2 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所

小口径血管を用いた血行再建において自家グラフトに代わるものとして、脱細胞化異種動物由来グラフトが期待される。超高静水圧印加 (HHP) 法では蛋白構造を高度に保存した脱細胞が可能である。HHP 法によるウシ四肢動脈由来脱細胞血管でブタ頸動脈を置換した (n=5)。移植後 2 週間毎に血管造影/IVUS による開存評価を行い、4 週間後に移植血管を摘出し組織学のおよび走査型電顕評価を行った。5 例とも移植後 4 週まで開存し、血栓形成は少量であった。組織学的評価では血管内皮細胞による内膜面の被覆化・中膜における平滑筋細胞の生着を確認した。電顕評価では血管内膜の再生を認めた。HHP 法による脱細胞血管は新たな血管グラフトになる可能性がある。

6. 抗炎症性マクロファージによる大動脈瘤治療効果の検討

緒方藍歌、成田裕司、碓氷章彦

名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科学

これまでに間葉系幹細胞 (MSC) の投与は大動脈瘤縮小効果があることを報告し、そのメカニズムは、paracrine による大動脈瘤壁に集積したマクロファージ phenotype の調節が中心的役割であると推察された。そこで抗炎症性マクロファージ (M2MF) によって大動脈瘤治療効果があるかを検討した。大動脈瘤モデルマウスに 10^6 個 M2MF または生理食塩水 (生食) を腹腔内投与したところ、生食群では瘤径が拡大したのに対し、M2MF 群では瘤径拡大を抑制し、4 週後で有意差を認めた (1.5 vs 2 mm, $p < 0.001$)。また、M2MF 群は、エラスチン分解抑制 (55 vs 46 %, $p < 0.05$)、炎症性タンパク発現量低下 (IL-1 β : 71 vs 220, $p < 0.05$, IL-6: 88 vs 142, $p < 0.05$, TNF- α : 13 vs 27, $p < 0.05$, MCP-1: 76 vs 111 pg/mL, $p < 0.05$)、抗炎症性タンパク発現量増加 (IL-4: 65 vs 34, $p < 0.05$, IL-10: 30 vs 17 pg/mL, $p < 0.001$)、MMP-9 活性低下 (4 vs 2.7 ng/mL, $p < 0.05$)、iNOS 陽性細胞局在率低下 (14 vs 32 %, $p < 0.001$) および M1/M2 比低下 (1 vs 2.2, $p < 0.05$) を認めた。また、M2MF は大動脈瘤部位に集積しており、CD206 陽性を維持していた。以上のことから、M2MF は抗炎症を介し瘤径拡大を抑制した。

7. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞組織における、収縮・弛緩能の向上とその機序

後藤 博志^{1,2}、松浦 勝久²、関根 秀一²、小前 兵衛¹、
清水 達也²、小野 稔¹

1 東京大学大学院医学系研究科 心臓外科

2 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

分化間もないヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (hiPSCM) において、未成熟性の問題が残されている。温度応答性培養皿を用いて作成した hiPSCM シート組織に、トリヨードサイロニン (T3) とデキサメタゾン (Dex) を添加し、効果を検討した。

2 週間の培養により hiPSCM 組織は、収縮力、最大収縮速度の有意な増大を認めた。T3 と Dex を添加した組織では、より大きな収縮力、最大収縮速度とともに、有意な最大弛緩速度の増大も得られた。

hiPSCM 組織における弛緩能の向上については、成熟の新たな指標となる可能性がある。その分子基盤の解明により、hiPSCM 組織の成熟過程の理解が期待される。