

【目的】心不全は罹患率、死亡率ともに高く、新たな治療法の開発が望まれている。近年、心不全に対する新しい治療法として、多能性幹細胞（ES 細胞および iPS 細胞）を用いた心筋再生医療の実用化が期待されている。ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞は種々の動物心筋梗塞モデルにおいて、移植後生着し、心機能を改善することが示されている。しかし、これまでの移植試験は、ヒト由来細胞を動物モデルに移植する異種移植における検討のみであったため、移植試験結果が正しく評価されていない可能性があった。私たちは、霊長類（ヒトおよびカニクイザル）iPS 細胞を樹立し、これらの細胞から分化させた心筋細胞を動物モデルに異種/同種移植することにより、移植後不整脈という新たな知見を得てきている。本研究では、霊長類 iPS 細胞を用いて、移植後不整脈のメカニズムを解明し、不整脈発生を抑制する新たな手法を見出すことを目指した。

【方法】移植後不整脈の基質となる、ペースメーカー細胞が霊長類 iPS 細胞由来心筋細胞に含まれているか、パッチクランプ法及び免疫組織染色で評価した。また、一過性不整脈のメカニズム解明として、免疫不全ラットにヒト iPS 細胞由来心筋細胞（心室筋およびペースメーカー細胞）を移植し、移植後時間経過においてグラフト心筋細胞の組成に変化があるか組織学的に評価した。さらにヒト iPS 細胞からペースメーカー細胞を含まない心室筋細胞を作製し移植することにより移植後不整脈が抑制できるか検討する移植試験に着手した。

【結果】ヒトおよびカニクイザル iPS 細胞由来心筋細胞には約 10%の割合でペースメーカー様細胞が含まれていることが分かり、この細胞は心室筋細胞よりも早い自己拍動 rate を有していることが明らかとなった。ペースメーカー細胞を含む心筋細胞を移植すると、短期的にはペースメーカー細胞は生着するが、長期的には生着しないことが明らかとなった。さらに、ヒト iPS 細胞由来心室筋細胞はカニクイザル心筋梗塞モデルにおいて、適切な免疫抑制プロトコールによって、拒絶反応影響を受けずに生着することが明らかとなった。

iPS 細胞由来心筋細胞移植後の心室性不整脈の発生

