

Title	Transplantation of Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Is Superior to Somatic Stem Cell Therapy for Restoring Cardiac Function and Oxygen Consumption in a Porcine Model of Myocardial Infarction
Author(s)	石田, 勝
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81867
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	石田 勝
論文題名 Title	Transplantation of Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Is Superior to Somatic Stem Cell Therapy for Restoring Cardiac Function and Oxygen Consumption in a Porcine Model of Myocardial Infarction (ブタ心筋梗塞モデルを用いた、iPS細胞由来心筋細胞シート移植と体性幹細胞シート移植の治療効果の比較検討)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 体性幹細胞を用いた細胞シート移植は、虚血性心筋症モデルを用いた実験において、心機能改善をもたらす。iPS細胞から分化誘導された心筋細胞は、新たな細胞ソースとして注目されている。小動物を用いた実験では、iPS由来心筋細胞シート移植の有効性、安全性、再生メカニズムの可能性が証明されつつある。新たな細胞種類としてのiPS由来心筋細胞を臨床治験へ応用するにあたり、従来の体性幹細胞シート移植とiPS由来心筋細胞シート移植の治療効果を、大動物モデルを用いた実験で比較、検討する必要がある。今回は、ブタ心筋梗塞モデルを用いた、iPS由来心筋細胞シート移植と体性幹細胞シート移植の治療効果の比較検討を行なった。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 メスのクラウンミニブタの前下行枝にリングを装着、心筋梗塞モデルを作成、1ヶ月後の心エコーで左室駆出率が60%以下となったモデルを各治療群に群わけした。ヒトiPS細胞シート移植群(iPS-CM群/移植細胞数:1x10⁸個/n=7)、ヒト筋芽細胞シート移植群(SM群/移植細胞数:1x10⁸個/n=7)、ヒト骨髄間葉系幹細胞シート移植群(MSC群/移植細胞数:1x10⁸個/n=7)とコントロール群(Control群/細胞移植は実施せずに開胸、閉胸のみ/n=8)の4群間で心機能の変化を比較した。観察期間は細胞移植後2ヶ月とし、2ヶ月目に心臓を摘出した。ブタに対するヒト由来細胞移植となるため、細胞移植直後から、心臓摘出術まで、タクロリムス、MMF、ブレドニンによる免疫抑制を実施した。心臓MRI、心エコーおよび左室内圧測定による心機能評価に加えて、11C酢酸PETを用いて、ドブタミン負荷下での心筋酸素消費量を測定した。各細胞シート移植群は、コントロール群と比較して、有意に左室駆出率の改善が認められた(iPS-CM群; +7.3%±2.2%, SM群; +5.8%±5.4%, MSC群; +3.3%±2.8%, Control群; -4.4%±3.8%, P<0.05)。左室収縮末期容積は、iPS-CM群が、他の細胞移植群と比較して、有意に拡大傾向が抑制されていた(iPS-CM群; +2.2ml±1.2ml, SM群; +4.4ml±2.2ml, MSC群; +5.6ml±2.9ml, Control群; +9.9ml±3.0ml, P<0.05)。左室全体にかかる壁応力(iPS-CM群; -37.5Pa±21.8Pa, SM群; -13.5Pa±10.3Pa, MSC群; +27.8Pa±25Pa, Control群; +36.7Pa±14.3Pa, P<0.05)および心筋梗塞部の局所にかかる壁応力(iPS-CM群; -40.3Pa±4.1Pa, SM群; -22.8Pa±5.3Pa, MSC群; -10.3Pa±6.4Pa, Control群; +20.9Pa±5.9Pa, P<0.05)のいずれも、iPS-CM群において、他の細胞シート移植群と比較して、有意に壁応力が軽減されていることが判明した。心エコーのスペクトルトラッキング法を用いて、心筋梗塞部のストレインを測定したところ、iPS-CM群では、他の細胞シート移植群と比較して、ストレイン値が有意に改善していた(iPS-CM群; +13.1%±2.2%, SM群; +7.1%±2.1%, MSC群; +7.4%±1.6%, Control群; +5.6%±1.2%, P<0.05)。心筋梗塞部と非梗塞部において、ストレイン値がピークに到達するまでの時間を計測し、2点間の時間の差を評価したところ、iPS-CM群において、移植後2ヶ月目に、時間の差が有意に縮小していた(iPS-CM群; 115ms±53ms, SM群; 232ms±79ms, MSC群; 373ms±118ms, Control群; 345ms±128ms, P<0.05)。11C酢酸PET検査を用いた、ドブタミン負荷(10γ)条件下での、酸素消費あたりの心筋仕事量を評価したところ、iPS-CM群では、他の細胞シート移植群に比べて有意に酸素消費効率の改善が認められた(iPS-CM群; +3.13ml x mmHg x 10⁻⁵±1.9, SM群; -2.1ml x mmHg x 10⁻⁵±1.6%, MSC群; -2.2ml x mmHg x 10⁻⁵±2.1, Control群; -4.1ml x mmHg x 10⁻⁵±3.8, P<0.05)。心筋梗塞周囲部における、動脈密度を病理検査で評価した。iPS-CM群では、他の細胞シート移植群と比較して、有意に動脈密度が高くなっていることが判明した。心筋梗塞部および梗塞周囲部において、アポトーシスに陥った心筋細胞数の割合を病理検査で評価した。iPS-CM群では、アポトーシスに陥った心筋細胞数が有意に少ないことが判明した。 〔総括(Conclusion)〕 ヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植は他のヒト体性幹細胞シート移植と比較して、血管新生、抗アポトーシス効果を惹起し心筋酸素消費効率を改善させることにより、ブタ心筋梗塞モデルにおいて、より高い心機能改善効果を示すことが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 石田 勝		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 澤 芳樹
	副 査	大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授 新谷 康

論文審査の結果の要旨

重症虚血性心筋症に対し心筋細胞を補充できるiPS由来心筋細胞シート移植は従来の骨格筋筋芽細胞シート移植と比較して治療効果が高いことが期待される。臨床応用を目指すにあたりiPS細胞由来心筋細胞シート移植と他の体性幹細胞シート移植の治療効果の比較を前臨床試験として大動物モデルで確かめる必要があった。ブタ心筋梗塞モデルを作成、ヒトiPS細胞シート移植群(移植細胞数:1x10⁸個/n=7)、ヒト筋芽細胞シート移植群 (移植細胞数:1x10⁸個/n=7)、ヒト骨髄間葉系幹細胞シート移植群(移植細胞数:1x10⁸個/n=7)とコントロール群(細胞移植は実施せず/n=8)の4群間で心機能の変化を比較検討した。ヒト由来細胞をブタへ移植する為、タクロリムス、MMF、プレドニンによる免疫抑制を実施した。iPS細胞由来心筋細胞シート移植群は心筋梗塞部位局所の心機能が他の細胞シート移植群に比べて有意に改善した。11C酢酸PET検査を用いた酸素消費あたりの心筋仕事量の評価でiPS細胞シート移植群は他の細胞シート移植群に比べて有意に酸素消費効率が改善した。病理検査では、iPS細胞シート移植群は動脈密度が高く、アポトーシスに陥った心筋細胞数が有意に少なかった。結果、ヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植は他のヒト体性幹細胞シート移植と比較して血管新生惹起し心筋酸素消費効率を改善させることによりブタ心筋梗塞モデルにおいて、より高い心機能改善効果を示すことが示唆された。以上の内容から、本研究が学位論文に値すると考える。