

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2014.02) 14巻1号:83～84.

平成23.24年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題
28)アテロコラーゲンシートを用いた心筋幹細胞移植法の確立

研究代表者 島村 浩平

28) アテロコラーゲンシートを用いた心筋幹細胞移植法の確立

研究代表者 島村 浩平

[目的]

傷害心筋への再生医療の補助療法として移植環境へのサイトカイン徐放投与等が有用と考えられている。現在までに線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の生体吸収性ゼラチンハイドロゲルによる徐放投与が臨床応用されているが、シートの強度や非医療材料であるため標準治療への応用に困難がある。本研究の目的は、臨床使用されている医療用アテロコラーゲンを改良し細胞移植治療用製剤や心臓手術時の心機能改善製剤として開発することである。

[方法]

同モデルにおいて、幹細胞移植効果を促進する bFGF 徐放投与製剤としてアテロコラーゲンシート (インテگران®) と生体吸収性ゼラチンハイドロゲルシートを用い治療効果を比較した (図1)。心筋虚血モデルは全身麻酔後、開胸によりラット心臓左冠動脈を45分間結紮した後、再還流させて作成した。再還流後、100 μ g のヒトリコンビナント bFGF を各々のシートに含浸させた徐放シートを虚血心全面に貼布し心膜で固定、閉胸した。翌日と4週間後に心エコー図で左室駆出分画を評価、その後摘出心における心筋梗

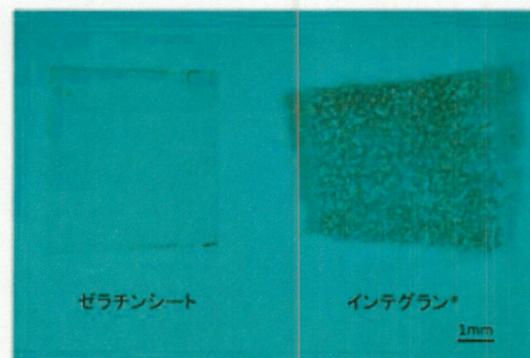


図1 ゼラチンシートとアテロコラーゲンシート

塞巣を評価した。

【結 果】

プラセボ (n=4)、bFGF-ゼラチンハイドロゲル (FGF-G;n=4) 及び bFGF-アテロコラーゲン (FGF-C;n=4) をラット心筋虚血再灌流モデルに移植した。プラセボでは day1 及び day28 において LVEF の低下を認めたが、FGF-G 及び FGF-C 群では、day28 において LVEF の改善が観察された (図 2)。心筋切片において、プラセボ群に比し、FGF-G 及び FGF-C 群で梗塞巣の縮小が示唆された (図 3)。

【考 察】

再生医療は重症心不全患者の新たな治療として期待されている。骨髄細胞等による細胞移植が既に臨床応用されているが、標準治療としては確立されていない^{1,2)}。種々の要因が考えられるが、大きな課題として移植細胞死が挙げられる。細胞シート等も考案されているが、心外膜移植の細胞シートは心筋再生より細胞由来のサイトカインが心機能改善に寄与している³⁾。このように障害心に対する細胞増殖性サイトカインは心機能改善効果とともに、細胞移植療法の補助療法としても有効性が示唆されている⁴⁾。今回、我々は bFGF の徐放投与が虚血再灌流心の心機能改善に有効

であることを明らかにした。さらに、サイトカイン徐放投与の足場として従来のゼラチンより実臨床への外挿性の高いアテロコラーゲンも有用である可能性が高いことを示した。これは一つには種々の心臓外科手術時に心機能改善薬としてサイトカイン徐放製剤を治療の選択枝に加えることを可能にすると考えられる。さらに今回の研究期間では細胞療法との併用療法の検討までは至らなかったが、今後の検討でその有用性が明らかになれば充分その可能性も拓けるものと考えられる。

【文 献】

- 1) Bartunek J, et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *European Heart Journal*. 2006 ;27, 1338-1340
- 2) Makkar RR et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012 ;379(9819):895-904.
- 3) Kawamura M et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation*. 2012 ;126(11 Suppl 1):S29-37.
- 4) Takehara N et al. Controlled Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor Promotes Human Cardiosphere-Derived Cell Engraftment to Enhance Cardiac Repair for Chronic Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1858-6

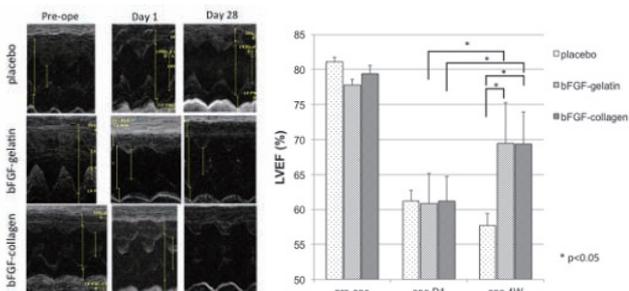


図 2 bFGF 徐放による心機能改善

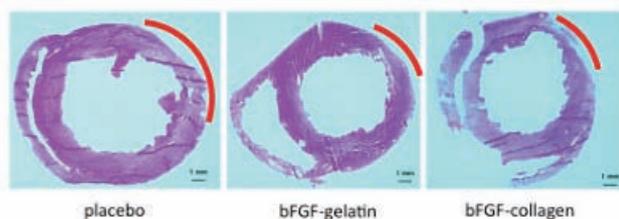


図 3 bFGF 徐放による梗塞サイズ