

## 課題の概要

- 課題名 「iPS 由来再生心筋細胞移植の安全性評価」  
○総括責任者名 「清家 篤」  
○代表機関名 「慶應義塾大学」  
(実施予定期間： 平成22年度～平成26年度)

### 機関の現状

慶應義塾大学循環器内科（前再生医学教室）とアスビオファーマ株式会社は10年にわたる共同研究により、ヒトES細胞、iPS細胞を選択的に心筋細胞に分化誘導する技術、心筋細胞と非心筋細胞を分離する技術、効率的に心筋細胞を移植する技術等を開発してきた。京都大学の山中伸弥教授のiPS細胞を誘導する技術、ディナベック社によるセンダイウイルスでゲノムに損傷を与えずにiPS細胞を誘導する技術を組み合わせ、免疫拒絶反応のない心筋再生医療に関する技術はほぼ完成に至った。克服すべき課題としては前臨床試験として、大動物を用いた安全性・有効性のみが残されている。

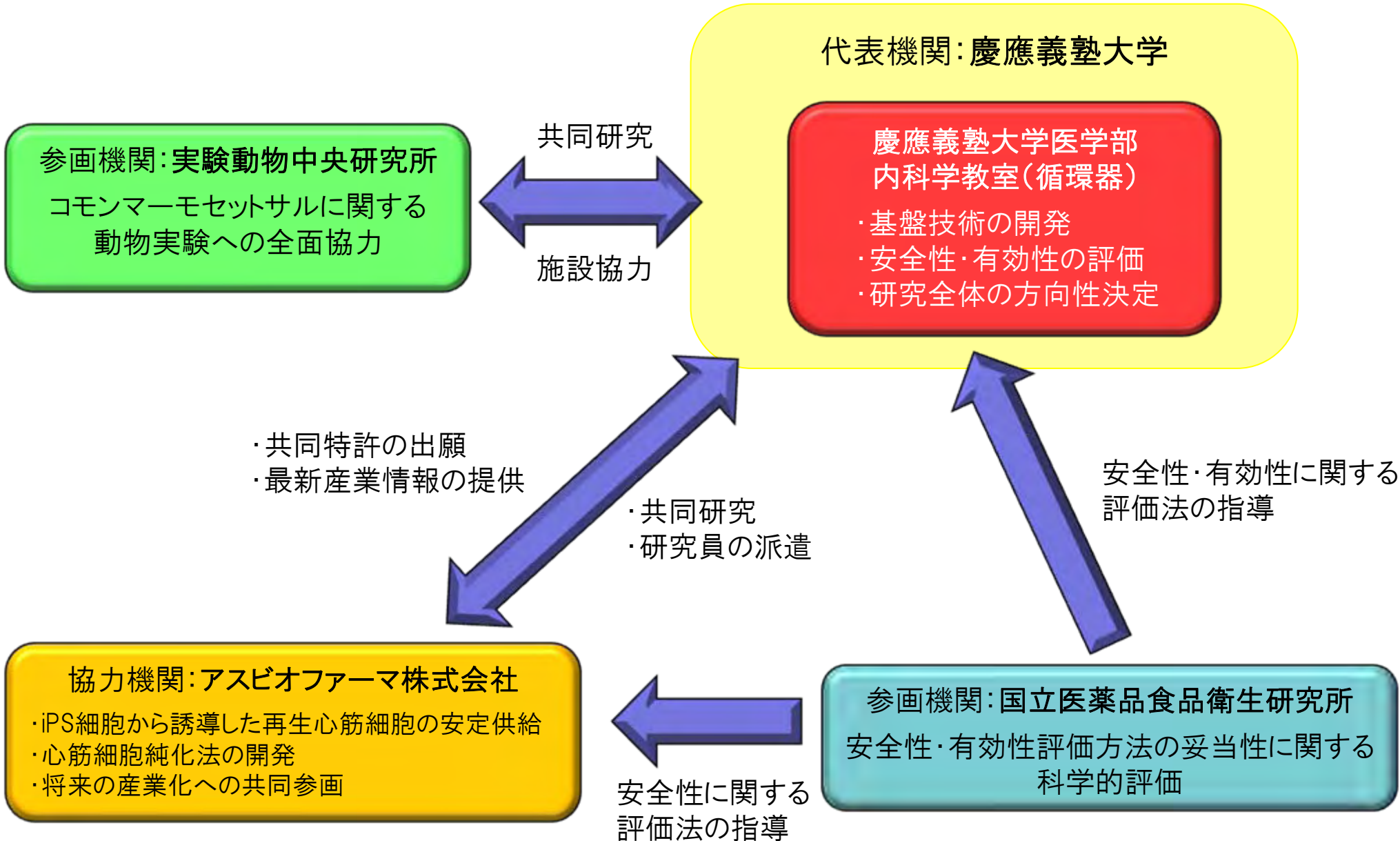
### 計画構想

本研究では、ヒトiPS細胞より分化誘導した再生心筋細胞をさらに純化精製し、移植した際の安全性・有効性を多角的に検討することを計画している。具体的には純化したヒトiPS細胞由来の再生心筋細胞を大量に免疫不全マウスの背部に移植し、奇形腫を初めとした悪性腫瘍を形成するか否かを検討する。また、これらの再生心筋細胞をコモンマーモセットサルの心筋梗塞モデルに移植することにより、心不全に対する改善度、腫瘍形成能、催不整脈作用等を検証することを計画している。さらに、ミニブタの皮膚細胞より、iPS細胞を作出し、これを大量培養したのち、心筋細胞に分化誘導し、純化精製後に心筋梗塞を作成した心臓に再度移植する。すなわち、近未来に於いて、ヒトの心臓再生医療に必要なすべてのステップを、ミニブタを用いてシミュレーションすることを計画している。これらをすべて克服することにより、近未来の心筋再生を具現化するものである。

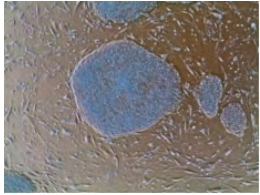
### 達成目標（ミッションステートメント）

本研究では、実施期間終了時における具体的な目標として、以下の3点を達成することを計画している。第一に、純化精製したヒト再生心筋細胞を免疫不全マウスに移植し、長期間観察することにより、奇形腫を含む種々の悪性腫瘍の形成能を明らかにする。第二に、純化精製したヒト再生心筋細胞を心筋梗塞モデルサルの心臓に移植することにより、心不全改善に対する有効性、腫瘍形成や催不整脈作用に関する安全性を検討する。第三に、ミニブタの皮膚よりiPS細胞を作出し、これを心筋細胞に分化誘導し、純化精製後に心筋梗塞を生じさせた自己心臓に移植し、心機能の回復と腫瘍形成や催不整脈作用に関する安全性を検討する。これらを達成することにより、ヒト心筋再生に向けた最終的な体制を整え、来る臨床応用に向けた最終的な体制を完成させることを目指す。

# iPS由来再生心筋細胞移植の安全性評価【実施体制】 慶應義塾大学



ヒトiPS細胞



(独) 医薬基盤研究所HPより

既に確立した手法

- ゲノムに損傷を与えないiPS細胞の樹立法
- 効率的な心筋細胞の分化誘導法
- 分化誘導した心筋の細胞増殖の誘導
- 心筋細胞と非心筋細胞の分離法
- 効率的な心筋移植方法

を活用し…

ヒトiPS細胞由来再生心筋細胞移植の際の腫瘍形成能評価

ヒトiPS細胞より分化誘導し、純化精製した再生心筋細胞を免疫不全マウスに移植し、奇形腫を含む悪性腫瘍の形成能を明らかにする



サルに対するヒト再生心筋細胞移植の有効性・安全性評価

ヒトiPS細胞より分化誘導し、純化精製した再生心筋細胞を心筋梗塞モデルのコモンマーモセットサルの心臓に移植し、心不全改善に対する有効性、腫瘍形成や催不整脈作用に関する安全性を検討する



ミニブタを用いた再生心筋細胞移植

ミニブタの皮膚より作出するiPS細胞を心筋細胞に分化誘導し、純化精製後に心筋梗塞を生じさせた自己心臓に移植し、心機能の回復と腫瘍形成や催不整脈作用に関する安全性を検討する

ヒトiPS細胞加工製品の安全性・品質確保に関する研究

ヒトiPS細胞加工医薬品等および心不全治療を目的とした細胞・組織加工医薬品等に関して国内外の開発・規制動向を調査し、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を利用した医薬品・医療機器の安全性・品質確保のあり方を検討する

ヒトiPS細胞から再生心筋細胞の大量培養法の確立と移植時の安全性評価を行い、ヒトiPS細胞研究が現実の再生医療に応用される際の必要条件を全て充足させることを目指す

ヒトiPS細胞から分化誘導した再生心筋細胞を心不全患者に移植する新規治療法の樹立

## ミッションステートメント

○提案課題名	「 iPS 由来再生心筋細胞移植の安全性評価 」
○総括責任者名	「 清家 篤 」
○代表機関名	「 慶應義塾大学 」

### (1) 課題の概要

本研究はヒト iPS 細胞技術を応用し、同細胞から誘導した再生心筋細胞を移植することにより、重症難治性心不全治療を行う際の安全性、有効性を確認するための前臨床試験を行うものである。

本研究により、本邦初のヒト iPS 細胞研究が現実の再生医療に応用される際の必要条件をすべて充足させ、世界に先駆けた臨床応用の道を開くことを目指している。

### (2) 実施期間終了時における具体的な目標

第一に、純化精製したヒト再生心筋細胞を免疫不全マウスに移植し、長期間観察することにより、奇形腫を含む種々の悪性腫瘍の形成能を明らかにする。

第二に、純化精製したヒト再生心筋細胞を心筋梗塞モデルサル的心臓に移植することにより、心不全改善に対する有効性、腫瘍形成や催不整脈作用に関する安全性を検討する。

第三に、ミニブタの皮膚より iPS 細胞を作出し、これを心筋細胞に分化誘導し、純化精製後に心筋梗塞を生じさせた自己心臓に移植し、心機能の回復と腫瘍形成や催不整脈作用に関する安全性を検討する。

### (3) 実施期間終了後の取組

第一三共製薬子会社のアスピオファーマ株式会社との共同開発により、心筋再生医療の産業化を目指す。GMP 施設の建設を行い、再生心筋細胞生産工場の設立、医師主導治験から高度先進医療への向けた取り組みを行うと共に、海外での臨床治験も検討する。

### (4) 期待される波及効果

心疾患は欧米諸国に於いて死因の第一位、本邦に於いては死因の第 2 位を占める極めて重要な疾患である。食生活の変化により心筋梗塞等の疾患は増加の一途をたどっている。近年のカテーテル治療の普及により急性期の死亡は減少したが、逆に慢性心不全は増加の一途をたどっている。これまで、拡張型心筋症や肥大型心筋症の一部の症例では心臓移植が行われてきたが、ドナー不足は深刻であり、本邦のみならず世界的にも危機的状態にある。これに現時点では心臓移植の適応外とされている高齢者の慢性心不全例を加えると、心不全により死亡する患者は年間数十万例に及ぶと考えられている。市場を世界に求めた場合年間数百万から数千万例の患者が心不全で死亡している。心筋細胞移植によりこれらの心不全症例を救命あるいは QOL の改善が出来れば、その恩恵は計り知れない。上記のように市場性は極めて大きく、種々の神経が求められる神経疾患・眼疾患等に比して事業性は高いと考えられる。