

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	信州大学医学部 再生医科学教室
<b>氏 名</b>	門田 真
<b>研究テーマ</b>	移植後不整脈のない多能性幹細胞を用いた心筋再生療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

**1. 研究の目的**

多能性幹細胞由来心筋細胞は、これまで細胞移植により虚血性心疾患モデルに対する心機能改善効果が示されており、臨床試験が始まろうとしている。しかしながら、大動物への移植後に心室性不整脈が出現することや、分化心筋細胞が生体型心筋と比較して未熟であることなどが、解決すべき課題として残っている。本研究の目的は多能性幹細胞由来心筋細胞の移植後不整脈出現メカニズムを解明し、移植後不整脈が出現しない最適な細胞特性を解明することである。小動物への移植後の心筋細胞の特性変化を組織学的に解析し、移植後不整脈のない心筋再生療法を開発する。

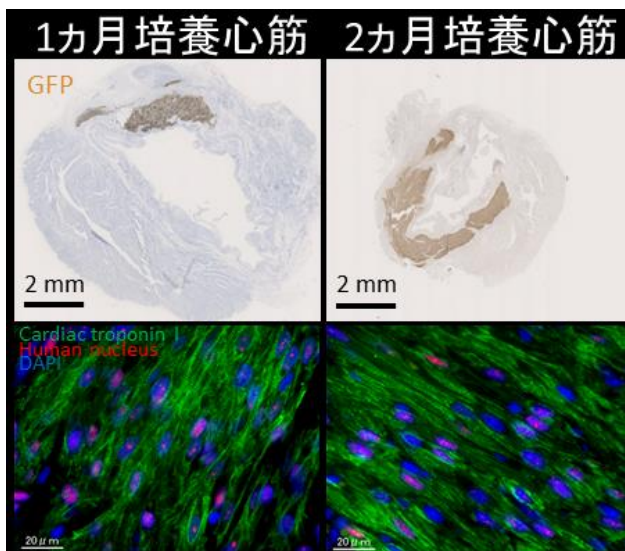
**2. 研究の方法**

ヒト iPS 細胞から心筋細胞を分化誘導し、ラット心筋梗塞モデルに移植し、移植 1-3 か月後に組織学的解析を行った。その際、培養期間を延長することで、生着心筋の成熟度やグラフトサイズが変化するかを検討した。

**3. 研究成果**

ラット心筋梗塞モデルにヒト iPS 細胞由来心筋細胞（GFP 陽性）を移植したところ、2 か月間長期培養した心筋細胞を移植した時に、1 か月間培養して移植した群と比較して、生着心筋グラフトサイズが大きくなり、かつ成熟化が進む傾向を示した（右図）。また、移植後生着心筋細胞での免疫組織化学染色により、時系列に成熟心筋に発現するタンパクの増加と、未熟心筋やペースメーカー細胞に発現するタンパクの減少を認めた。

以上の結果から、移植後不整脈の出現メカニズムの一つが移植心筋の未熟性に伴う異所性ペーシングであることが示唆された。今後、さらなる免疫組織化学染色などによる詳細な解析を行い、長期培養心筋の移植後成熟化メカニズムを解明し、移植後不整脈の出現を検討するため大動物での移植を行う予定である。





様式 4-2②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年11月12日	American Heart Association Scientific Sessions 2018、門田真、Long-term culture in vitro enhanced maturation and engraftment of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in vivo
2	2018年9月22日	第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム、門田真、Extended in vitro culture enhanced maturation and engraftment of human iPSC-derived cardiomyocytes
3		
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		