

研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所属	大阪大学 心臓血管外科
氏名	森 大輔
研究テーマ	同種脂肪由来間葉系幹細胞移植技術の創出を目指した研究

- ・ 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）

【研究開発の目的】

重症虚血性心筋症患者を対象として、細胞スプレー法(本研究申請書参照)を用いた同種脂肪由来間葉系幹細胞(ADSC)移植療法の臨床応用を目指し研究を続けてきた。この再生医療の有効性、安全性、及び実施可能性を医師主導治験で評価するため2018年PMDA対面助言を終え、現在研究倫理審査委員会(IRB)の承認・実施の段階まで進んでいる。次の目標は治験の結果次第で、早期承認制度を用いた保険収載を目指すことである。

一方基礎的研究の課題として、投与量、投与方法、投与デバイスの最適化が課題として残っている。至適投与量、投与デバイスの開発は今までも行ってきており、本研究では投与方法の最適化の1つとして心筋梗塞発症後・至適投与時期の検討および細胞の潜在能力を引き出すために添加薬剤を検討した。

【研究方法】

ラット心臓の前下行枝を結紮し心筋梗塞(MI)モデルとする。これまでの実験プロトコールでは、心筋梗塞発症後2週目に細胞移植を行っていた。

治療の至適時期検証のためMI発症3日後、7日後(1週間)、28日後(4週間)目にADSC移植を行った。心機能は心臓エコー(UCG)を用い心拍出率(EF%)の経時的変化を観察し群間比較を行った。

またADSCの治療効果増強を目的としてピオグリタゾン(PGZ)を細胞懸濁液に添加し移植を行った。心機能は上記同様にUCGにて評価した。

【研究成果】

① 至適投与時期の検討

MI発症3日後に心エコーにて左室壁運動異常・心機能低下所見をもとにMI誘発の成否を判定した。しかし一時的に異常を認めるも、自然回復すると考えられる個体が発生したために比較の対照としなかった。

MI発症1週間後、2週間後、4週間後にADSC移植を行った群および無治療群の4群間で比較検討を行った。MI後1週間移植群で心機能は最も高く維持・改善された。MI発症後4週間移植群では、無治療群と同様に心機能の低下を呈した。

② 薬剤併用による治療効果の増強

PGZ添加によりADSCの心機能改善効果が増強・維持された。以前の研究結果から心筋梗塞後の自然な炎症反応・免疫細胞の調整により良好な結果を得たと考えており、現在検証を行っている。

③ 低侵襲・内視鏡的細胞移植術の開発

大動物を用いて手術の実施可能性の検証を行った。剣状突起したアプローチ法では心窩部を縦切開し胸骨を牽引、シングルポートを留置し鉗子を挿入、また右肋間から内視鏡を挿入した。ビデオ補助下に縦隔・胸腔内にて心臓を切開し心表面に到達した。バルーンにて拍動する心臓を安定化し、標的領域に細胞スプレー法にてADSCを移植することができた。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年4月18日	<u>Daisuke Mori</u> ; S. Miyagawa; H. Hata; T. Ueno; K. Toda; T. Kuratani; H. Kurata; H. Nishida; Y. Sawa. 虚血性心筋症に対する脂肪組織由来間葉系間細胞移植は冬眠心筋を活性化する, 第119回日本外科学会定期学術集会, 大阪国際会議場、査読有
2	2019年3月30日	<u>Daisuke Mori</u> ; S. Miyagawa; H. Hata; T. Ueno; K. Toda; T. Kuratani; K. Kawai; H. Kurata; H. Nishida; Y. Sawa. The Recovery of the Mitochondrial Function in Myocardium with Regeneration Treatment using Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell, 第83回日本循環器学会学術集会, パシフィコ横浜、査読有
3	2019年3月21日	森 大輔, 宮川 繁, 秦 広樹, 上野 高義, 戸田 宏一, 倉谷 徹, 倉田 隼人, 西田 浩之, 澤 芳樹. 虚血性心筋症に対する間葉系幹細胞移植においてミトコンドリアトランスファーは早期心機能改善に寄与する, 第18回日本再生医療学会総会, 神戸国際展示場、査読有
4	2019年2月13日	森 大輔, 宮川 繁, 秦 広樹, 上野 高義, 戸田 宏一, 倉谷 徹, 倉田 隼人, 西田 浩之, 澤 芳樹. 虚血性心筋症に対する脂肪組織由来間葉系間細胞移植は冬眠心筋を活性化する, 第49回日本心臓血管外科学会学術総会, 岡山シティミュージアム、査読有
5	Monday, November 12, 2018	<u>Daisuke Mori</u> ; Culture-free on-site Implantation of Adipose-Derived Human Mesenchymal Stem Cell Spray Boosts Convenience of Regenerative Therapy in Cardiovascular Disease, American Heart Association Scientific Session, Chicago, Illinois、査読有
6	Monday, November 12, 2018	<u>Daisuke Mori</u> ; The Pivotal Role of Mitochondrial Transfer in Regenerative Treatment Using Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell for Heart Failure in Rat, American Heart Association Scientific Session, Chicago, Illinois、査読有
7	September 7th 2018	<u>Daisuke Mori</u> ; Culture-free on-site Implantation of Allogeneic Adipose-Derived Human Mesenchymal Stem Cell Spray Boosts Convenience of Regenerative Therapy in Cardiovascular Disease, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress, Kyoto International Conference Center Event Hall、査読有
8	Thursday, June 21, 2018	<u>Daisuke Mori</u> ; Culture-free on-site Implantation of Adipose-Derived Human Mesenchymal Stem Cell Spray Boosts Convenience of Regenerative Therapy in Cardiovascular Disease, International Society for Stem Cell Research Annual Meeting, Melbourne、査読有
9	2018年3月23日	森大輔, 宮川繁, 齊藤俊介, 秦広樹, 島村和男, 吉川泰司, 上野高義, 戸田宏一, 澤芳樹. Cell Spray Method Using Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem is Effective and Convenient Method in Myocardial Regeneration, 第82回日本循環器学会学術集会, 大阪国際会議場、査読有
10	2018年3月22日	森 大輔, 宮川 繁, 澤 芳樹, 戸田 宏一, 上野 高義, 吉川 泰司, 島村 和男, 齊藤 俊輔, 西田 浩之, 倉田 隼人, 川井 琴絵. Mitochondria Function in Myocardium Regeneration Therapy with Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell, 第17回日本再生医療学会総会 パシフィコ横浜、査読有
11	Monday, November 13, 2017	<u>Daisuke Mori</u> ; Combination therapy with Adipose tissue-derived regenerative cells and PPAR gamma agonist enhance the regenerative capacity in the failing heart with ischemic cardiomyopathy through the activated M2-polarized macrophage, American Heart Association Scientific Session, Anaheim, CA、査読有
12	2017年9月29日	森 大輔, 宮川 繁, 上野 高義, 戸田 宏一, 倉谷 徹, 澤 芳樹. ラット心筋梗塞モデルに対する脂肪組織由来間葉系前駆細胞およびピオグリタゾン併用療法の検討, 第70回日本胸部外科学会定期学術集会, ホテルさっぽろ芸文館、査読有
13	Aug 31-Sep 2, 2019 European Society of Cardiology	In-Vivo and Vitro Mitochondrial Transfer from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell to Ischemic Cardiomyocyte、査読有

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019	Mori D, et al., Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell Improve Cardiac Contraction through Preserving Mitochondrial Function and Cytosolic ATP Concentration in the Delta-Sarcoglycan-Deficient Hamster, submitted to Molecular Therapy、査読有
2		
3		
4		