慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ヒト幹細胞培養システムを基盤とした小児重症心不全に対する新規治療法の構築
Sub Title	Establishment a therapeutic strategy to children with heart failure
Author	饗庭, 了(Aeba, Ryō) 四津, 良平(Yozu, Ryōhei) 梅澤, 明弘(Umezawa, Akihiro)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究においては, 現在の使用可能なリソースを用いて, 現状の法体系のもとで, 可及的速やかに小児心不全の新しい治療体系を確立することを目標とした。小児を取り巻く環境は, 成人における重症心不全の治療として, 心臓移植, 人工心臓治療, 更には再生医療などが臨床において実施されているのとは対照的である。本研究においては, 現在の使用可能なリソースを用いて, 現状の法体系のもとで, 可及的速やかに小児心不全の新しい治療体系を確立することを目標とした。本研究の成果は, 小児心不全治療に対する臨床研究への橋渡しとして, 再生医療を実施する基盤となる。 It is quite important to accumulate scientific data, promote science-based industrial development and harmonize regulatory issues for cell-based therapy in pediatric cardiology. However, heart transplantation, artificial device, and cell-based therapy have been applied to adult patients with severe heart failure, but not to pediatric patients. In this study, we aim to establish a therapeutic strategy to children with heart failure, and provide the important areas of cell-based therapy with somatic cells such as skeletal myocytes and cardiomyocytes under both the Medical affairs law and Pharmaceutical affairs law. This study addresses critical issues in the field, exchanges new ideas and disseminates the latest developments in basic research and clinical translation focusing on cell-based therapy to patients with heart failure.
Notes	研究種目 : 基盤研究(B) 研究期間 : 2010 ~ 2014 課題番号 : 22390271 研究分野 : 心臓血管外科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22390271seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ５ 月 ２９ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2010～2014
課題番号：２２３９０２７１

研究課題名（和文）ヒト幹細胞培養システムを基盤とした小児重症心不全に対する新規治療法の構築

研究課題名（英文）Establishment a therapeutic strategy to children with heart failure

研究代表者
饗庭　了（Aeba, Ryo）

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：７０１８４０２５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　14,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究においては、現在の使用可能なリソースを用いて、現状の法体系のもとで、可及的速やかに小児心不全の新しい治療体系を確立することを目標とした。小児を取り巻く環境は、成人における重症心不全の治療として、心臓移植、人工心臓治療、更には再生医療などが臨床において実施されているのとは対照的である。本研究においては、現在の使用可能なリソースを用いて、現状の法体系のもとで、可及的速やかに小児心不全の新しい治療体系を確立することを目標とした。本研究の成果は、小児心不全治療に対する臨床研究への橋渡しとして、再生医療を実施する基盤となる。

研究成果の概要（英文）：It is quite important to accumulate scientific data, promote science-based industrial development and harmonize regulatory issues for cell-based therapy in pediatric cardiology. However, heart transplantation, artificial device, and cell-based therapy have been applied to adult patients with severe heart failure, but not to pediatric patients. In this study, we aim to establish a therapeutic strategy to children with heart failure, and provide the important areas of cell-based therapy with somatic cells such as skeletal myocytes and cardiomyocytes under both the Medical affairs law and Pharmaceutical affairs law. This study addresses critical issues in the field, exchanges new ideas and disseminates the latest developments in basic research and clinical translation focusing on cell-based therapy to patients with heart failure.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：重症心不全　細胞治療　細胞バンキング　人工心臓　細胞培養

１．研究開始当初の背景

心不全は先進国全体で 2200 万人以上が心不全を患っており、診断を受けた後 5 年以内に 50%以上の患者が死亡すると言われている。現在米国には 1,320 万人の冠疾患患者および 500 万人のうっ血性心不全患者が存在するとされ、American Heart Association の「Heart Disease and Stroke Statistics」によると米国の心疾患による死亡者数は、1970 年以降毎年 70～80 万人でほとんど 減少していない。我が国の厚生労働省患者調査の概況を基にした心疾患患者総数の推計では、高血圧性を除く心疾患全体で 166.7 万人(平成 14 年度)であり、死亡数は 17 万 3125 人(平成 17 年度)で人口 10 万人当たりの死亡数は 137.2 人へと増加し、総死亡数 108 万 3796 人の 16.0%（死因の第 2 位）を占めている。日本胸部外科学会の試算では、国内で年間に発生する心臓移植適応症例は 60～600 例であるが、実際には 1997 年に臓器移植法が制定されて以後 10 年間の心臓移植数は 42 例(2007 年 4 月現在)に過ぎず、海外渡航症例を含めても年間 10 例前後が心臓移植の恩恵を受けられているに過ぎない。また、心臓移植待機期間は 2 年前後と長期化しており、70%以上の症例が補助人工心臓からのブリッジ症例となっている。現在のシステムではこうした補助人工心臓ブリッジ症例の大半は、最終的には心臓移植が受けられずに死亡することが予測される。このような困難な状況を打開するために、我々は、左室補助人工心臓(LVAS)の積極的な装着・病院内管理システムの構築・長期補助における在宅管理プログラムの開発・心臓再同期療法や心臓リハビリテーション併用によるホスト心臓の機能回復への取り組みを行い、一定の成果を報告してきた。更に、2005 年より自己骨髄由来単核球細胞移植を虚血性心筋症にて LVAS 装着となった患者に行い、4 例中 1 例の LVAS からの離脱を行うことに成功し、残る 3 例に関しても LVAS 単独の心機能回復と比較して有意に上昇していることを認めている。成人の末期心不全に対する治療は、まだまだ困難な状況にあることは確かであるが、今後の治療戦略の方向・基盤は徐々に整ってきている。しかしながら、成人の重症心不全に関する治療戦略から考えると、小児における選択可能な治療法の少なさは著しい。世界は、心臓移植が行われるが故に、ドナー不足を解消することに力を注ぎ、免疫抑制剤の副作用から逃れるすべを探すことに躍起になって多くのリソースを投入している。ドナー確保は様々な努力が行われているものの、年々減少し続ける傾向を押しとどめることすらできない。また、より良い薬剤の開発は、サイクロスポリンからタクロリムスへ、更にはシロリムスやエベロリムスといったより良いものへと進んでいるが、薬価は高騰し続けている。日本は、このような状況を踏まえて、新たな扉を開けて新しい領域を開拓する道を選択してこそ、その価値を世界に示し得ると考える。再生医療は多くの研究者が関わり、過剰なまでに報道されているが、重篤な疾患が再生医療のみで治癒した事例はない。重篤な疾患から命を守るためには、現在持ち得る全ての方法：薬剤・人工臓器・細胞組織工学を集学的に投入することが必要であると考え、その基盤を築き上げることを本研究の目標に置くものである。

２．研究の目的

脳死移植法が施行されて以来、成人の重症心不全に対しては心臓移植が行わ

れるようになっているが、小児に関しては海外に頼らなければならない状況が続いている。また、小児用人工心臓も本邦では使用可能とはなっていない。小児を取り巻く環境は、成人における重症心不全の治療として、心臓移植、人工心臓治療、更には再生医療などが臨床において実施されているのとは対照的である。本研究においては、現在の使用可能なリソースを用いて、現状の法体系のもとで、可及的速やかに小児心不全の新しい治療体系を確立することを目標とした。このような治療法の開発は、多くの子供たちを病から救うことのみならず、超高齢者社会へと突入する日本社会において、子供が罹患しうる厳しい病に対して、救う術があるということは、子供たちを育む世代の人々に安心を与えることにもなる。これは、国家にゆとりを与え、将来を支える力にもなると考える。更に、この困難な状況を打開しようとする努力の中から、前を行く国々では実現できない治療法を導くことができる可能性もある。グローバル化する世界の中で、ユニークな治療法を実践することは、世界から患者を引き寄せ、日本という価値を高め、経済的に極めて大きなメリットをもたらすと考える。

３．研究の方法

小児重症心不全に対して、人工心臓治療・細胞治療・細胞バンキングシステムの３領域を研究開発し、有機的に融合・昇華させることで、現状では日本で行いえない心臓移植に代わりうる新しい治療体系を構築する。

４．研究成果

マウス胎盤・羊膜由来細胞を用いて、免疫応答の影響を避ける目的で、同系マウスを対象に細胞移植の基礎実験にて、細胞の動態を組織病理学的に検討し、細胞移植による心機能改善を評価した。その投与法に関しては、心筋内への直接注入と大動脈基部への選択的経冠状動脈的投与に近い状態の２つを行い、その効果に対する優劣を比較検討を行った。病態としては、冠動脈結紮による心筋梗塞モデルでの急性期と慢性期の２つの相においての効果を検討した。小動物での実験結果を踏まえて、大動物における細胞移植実験を立案した。またブタを用いて冠動脈結紮による心筋梗塞モデルを作製し急性期と慢性期の両方で細胞移植の効果を判定した。ドナー細胞としては、ブタ由来の胎盤・羊膜細胞を単離して実験に供した。

細胞移植が臨床の現場において治療法として確立されるためには、ドナー細胞に関して再現性を保証するための基準が必要であり、研究でターゲットとする胎盤・羊膜由来細胞に関して、バリデーションの方法を確立し、１）細胞の分離培養技術の確立、２）細胞のカタログ化、３）細胞品質管理の標準化を行った。本研究の成果は、小児心不全治療に対する臨床研究への橋渡しとして、再生医療を実施する基盤となる。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計３件）

1、Kami D, Kitani T, Kishida T, Mazda O, Toyoda M, Tomitaka A, Ota S, Ishii R, Takemura Y, Watanabe M, Umezawa A, Gojo S. Pleiotropic functions of magnetic nanoparticles for ex vivo gene transfer. Nanomedicine. 2014 ;10(6):1165-74.査読有

2、Toyoda M, Umezawa A. Stem cells bond our organs/tissues and engineering products. Circ J. 2014;78(7):1582-3.査読有

3、Ishii R, Kami D, Toyoda M, Makino H, Gojo S, Ishii T, Umezawa A. Placenta to cartilage: direct conversion of human placenta to chondrocytes with transformation by defined factors. Mol Biol Cell. 2012 ;23(18):3511-21.査読有

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ等
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
饗庭了（Aeba Ryo）
慶應義塾大学医学部・准教授
研究者番号：70184025

(2)研究分担者
四津良平（Yozu Ryohei）
慶應義塾大学医学部・講師
研究者番号：30129738

梅澤明弘（Umezawa Akihiro）
国立成育医療研究センター研究所・再生医療センター長
研究者番号：70213486