

iPS 心筋シート、そして iPS 心臓



地域交流
万博特集

長谷川 光一*, 澤 芳樹**

iPS cell-derived cardiomyocyte patch and heart model exhibition

Key Words : iPS cells, Cardiomyocyte, Artificial heart tissue model,
Future medicine, 2025 world exposition Osaka

はじめに

いよいよ大阪・関西万博が開催される。本万博のテーマである「命輝く未来社会のデザイン」に沿って、私どもクオリップス株式会社は、大阪ヘルスケアパビリオンでは iPS 細胞から作製した生きた「iPS 心筋シート」を、PASONA NATUREVERSE では生きた「iPS 心臓」を展示する。

クオリップス株式会社は、大阪大学発の再生医療ベンチャー企業で、iPS 細胞から心筋細胞を製造し、それをシート状に加工した iPS 心筋シートによる心不全の治療の社会実装を主たる事業としている。私どもは、大阪大学吹田キャンパスと Nakanoshima Cross に今回の展示用 iPS 心筋シートと iPS 心臓を開発した研究開発部門を、箕面船場に治療用 iPS 心筋シートの商用製造部門を配置し、大阪が原点で大阪に根ざした企業である。また、クオリップスは、本稿の執筆者の一人でもあり、治療用の iPS 心筋

シートを開発された大阪大学の澤芳樹名誉機教授が創業者であり、最高技術顧問を務めている企業でもある。このため澤教授が原点となり私どもが今回の万博で2つの展示を行うことになったことは言うまでもない。本稿では万博で展示する iPS 心筋シートと iPS 心臓について紹介する。

iPS 心筋シート

ご存じの方も多いと思うが、iPS 細胞とは、ノーベル賞受賞者である京都大学 iPS 細胞研究所名誉所長の山中伸弥教授が発見した細胞であり、ガン化や不死化などをせずとも培養下で正常性を保ったまま無限に増やすことができ、体のどんな種類の細胞をも生み出すことが可能な細胞である。このため、病気や損傷などで消失した細胞を iPS 細胞から生み出し、それを治療に用いる研究が日本を中心に積極的に進められている。これらの中で、私どもの iPS 細胞由来心筋細胞シートは、大阪大学と共に必要な非臨床試験を実施し、自社での商用製造体制の構築も終了し、大阪大学をはじめ九州大学、東京女子医科大学、順天堂大学と共に予定されていた医師主導治験も既に完了し（文献1～3）、これらの結果を持って薬事申請を行っている再生医療等製品である。大阪府と大阪市が出展する大阪ヘルスケアパビリオンでは、大学や企業等と産学官で「REBORN」をテーマに、「いのち」や「健康」の観点から未来のヘルスケアとして iPS 細胞がどのように発見され、どのような治療を目指して現段階でどのような研究や開発が行われているのかを、山中教授と澤教授、京都大学 iPS 細胞研究所の高橋淳所長、株式会社ビジョンケアの高橋政代社長らが、パビリオン内のアトリウムにて展示する。この展示においては、私どもの iPS 細胞から製造した生きた心筋シートも展示する。



* Kouichi HASEGAWA

1972年9月生まれ
関西学院大学大学院 理学研究科 博士課程 (2000年)
現在、クオリップス株式会社 研究部長、
知財戦略部長 博士(理学)
専門/幹細胞生物学、細胞工学
TEL : 06-6105-5709
E-mail : khasegawa@cuorips.co.jp



** Yoshiki SAWA

1955年7月生まれ
大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了 (1988年)
現在、大阪大学大学院 医学系研究科
未来医療学寄附講座
教授
博士(医学)
専門/心臓血管外科

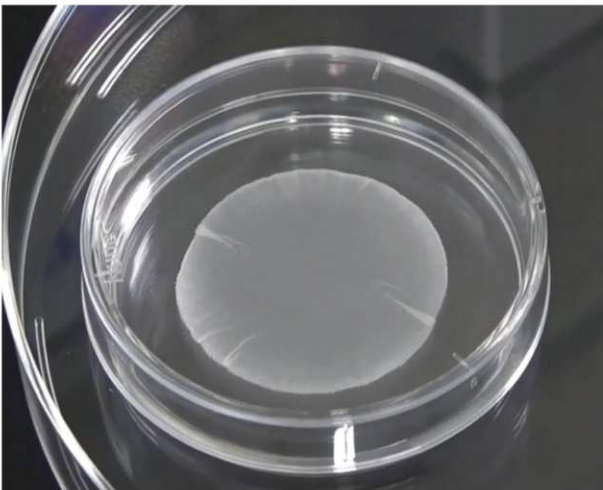


図1. 臨床用 iPS 心筋シート

実際の治療用で用いられる心筋シートは、厚さが0.1mmと非常に薄く、心臓の表面を広く覆えるように直径4cmの円形のシート3枚で構成されている(図1)。また、移植の妨げにならないように心筋細胞の特徴である拍動を敢えて抑制したものをを用いている。しかし展示では、生きた心筋細胞から作られた生きた心筋シートで有ることを可視化・強調し、入場者にそれを容易に理解していただけるように、拍動を止めない、拍動を持続する心筋シートを新たに開発し3枚展示する。

これまで大阪大学や私どもで伊勢志摩サミットや学会等で、拍動する心筋シートの展示を行われてきたので、既にご覧になられた方もおられるかと思う。しかし、これらの心筋シートは、作製する人の手によって拍動するかしないかが左右され、拍動する期間も短く、180日の万博開催期間に安定しての展示は難しいものであった。また、医療用と同じで高度に精製された心筋細胞が必要であるなど、コストのかかるものでもあった。そこで私どもはこれを改良するため、iPS細胞から心筋細胞を製造・精製する過程の見直しから検討を行った。また、兵庫県加古川市の多木化学株式会社と協力して、心筋細胞を安定してシート形状保持し、拍動に適した動きを可能とする特殊な層状のコラーゲンシートの開発を実施した。この過程で、コラーゲン膜状のシートと心筋細胞を効率よく接着させる物質の同定や、最も拍動がダイナミックに可視化できる細胞数やシートの大きさ、長期間安定して展示するための培養方法なども検討し、移植用の心筋シートより少し小さく

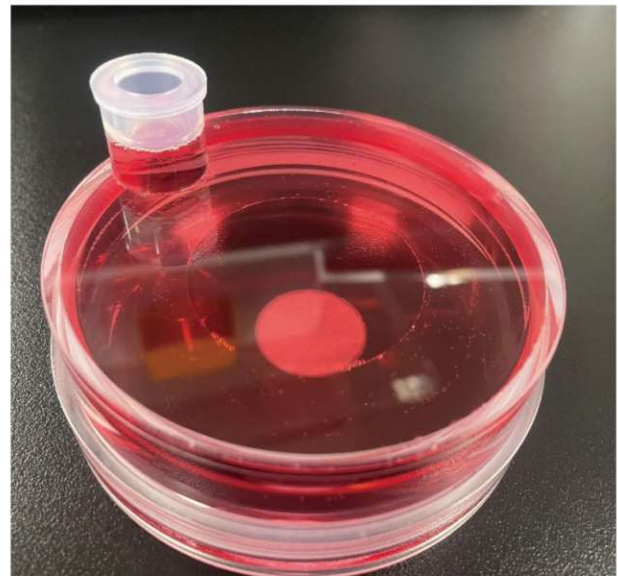


図2. 展示用 iPS 心筋シートと培養・展示容器

なってしまったものの、新たな展示用心筋シートを開発することに成功した(図2)。また、培養容器は、天満にある株式会社サンプラテックと、展示方法については、株式会社乃村工藝社大阪事業所と共同で検討・開発を行った。

私どもはこうして開発した心筋シートを含む展示を通して、来館者に生命の不思議とiPS細胞による再生医療の可能性を広く伝えたい。

iPS 心臓

澤教授がエグゼクティブプロデューサーを務めるPASONA NATUREVERSEでは、心筋シートに加えて、iPS細胞から製造した心筋細胞を心臓型に加工し、あたかも小さい生きた心臓のように拍動させた「iPS心臓」も展示する。このiPS心臓は、PASONA NATUREVERSEのコンセプトである「いのち、ありがとう。」「からだ・こころ・きずな」をテーマにした様々な展示の一環として、「いのち」の象徴として開発したものである。

本物の心臓のような形態で、本物のように拍動するモデルを作製し展示する試みは、世界で初めてだと思う。これまで、私どもの心筋シートを少し立体型にしたような袋状や壺状の拍動するモデル、細胞プリンターで作製した小さな心臓モデル、小動物の心臓から細胞を除いて残った細胞外基質に心筋細胞を流し込んだ心臓モデルなど、いくつかの物が論文上で発表されてきた(文献4～6)。これらの公知の

知見と私どもの心筋シート開発の経験・知見をもとに、多木化学株式会社と共に、展示に耐えうる拍動するiPS心臓の開発を行った。iPS心臓は、細胞外基質の一つであるコラーゲンを、程よい厚さ・密度・繊維の太さ、繊維の架橋方法で心臓型に加工し、細胞接着分子と心筋細胞をそれぞれ程よい密度で、特殊な方法で心臓型に定着させることにより拍動を可能としている。書いてしまうと簡単だが、1年半以上試行錯誤を繰り返してやっと開発出来た代物である。この開発途中で、一過的に拍動を加速する方法や、長期間にガス交換無しで展示可能とする培養液、立体的に見やすく展示する方法なども見出した。また、iPS心臓を維持展示する容器については、京都市のワケンビーテック株式会社に新たに開発いただいた(図3)。



図3. iPS心臓と培養・展示容器

今のところiPS心臓は、ヒトの心臓よりは小さいものの、それでも大量の心筋細胞を必要とし、ダイナミックに拍動する期間も1~2週間と短い。このため、万博開催期間中に展示を維持するにあたっては、頻繁にiPS心臓を作製して入れ替える必要があり、莫大な数の心筋細胞を製造することが必



図4. iPS細胞から心筋細胞を大量製造する装置

須となる。私どもはこれまで、iPS細胞から医療用の心筋細胞を安定して多量に製造するための技術開発を行っており、将来を見据えてさらに大量の細胞を製造できるための研究開発も続けている(図4)。これらの私どもの取り組みも、展示期間を通してのiPS心臓の展示に役立っている。

iPS心臓は、まだ血管や弁構造もなく、移植に使用するには程遠いものだが、現在の技術と知見を詰め込んだものである。けなげに拍動を続けるiPS心臓の展示によって、「いのち」の尊さや感動を感じていただくばかりでなく、再生医療の可能性を感じていただきたいと思っている。

おわりに

大阪・関西万博のテーマである「命輝く未来社会のデザイン」に沿ったイメージが得られるように開発したiPS心筋シートとiPS心臓の展示を通して、見る人すべてに未来の再生医療に向けた技術の可能性を知っていただき、関心を持つ人が増え、次世代の新しい技術や治療方法の創出、それらの社会実装へと繋がることを強く願う。

参考文献

1. Safety confirmation of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte patch transplantation for ischemic cardiomyopathy: first three case reports. Kawamura T, Ito Y, Ito E, Takeda M, Mikami T, Taguchi T, Mochizuki-Oda N, Sasai M, Shimamoto T, Nitta Y, Yoshioka D, Kawamura M,

- Kawamura A, Misumi Y, Sakata Y, Sawa Y, Miyagawa S. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Sep 15;10:1182209. doi: 10.3389/fcvm.2023.1182209. eCollection 2023.
- 九州大学プレスリリース (2023/2/14)
https://www.hosp.kyushu-u.ac.jp/uploads/file/news_blockeditor/9734.pdf
 - 順天堂大学ニュース&イベント (2022.09.12)
<https://www.juntendo.ac.jp/news/00616.html>
 - Construction of 3D cardiac tissue with synchronous powerful beating using human cardiomyocytes from human iPS cells prepared by a convenient differentiation method. Sasano Y, Fukumoto K, Tsukamoto Y, Akagi T, Akashi M. *J Biosci Bioeng.* 2020 Jun;129(6): 749-755. doi: 10.1016/j.jbiosc.2020.01.001. Epub 2020 Mar 6.
 - Direct 3D-Bioprinting of hiPSC-Derived Cardiomyocytes to Generate Functional Cardiac Tissues. Esser TU, Anspach A, Muenzebrock KA, Kah D, Schrüfer S, Schenk J, Heinze KG, Schubert DW, Fabry B, Engel FB. *Adv Mater.* 2023 Dec;35(52):e2305911. doi: 10.1002/adma.202305911. Epub 2023 Nov 20.
 - Repopulation of decellularized mouse heart with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular progenitor cells. Lu TY, Lin B, Kim J, Sullivan M, Tobita K, Salama G, Yang L. *Nat Commun.* 2013;4:2307. doi:10.1038/ncomms 3307.



ガビチョウ