

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症心不全
2. 研究開発代表者：澤 芳樹（大阪大学医学部附属病院）
3. 研究開発の成果

心不全の生命予後は悪く、最終的な治療手段である心臓移植におけるドナー不足を勘案すると、重症心不全に対する心筋再生治療法の研究開発は急務である。我々は、自家骨格筋芽細胞シート移植によって拡張型心筋症患者での左室補助人工心臓LVAD離脱成功例を世界で初めて報告した。この結果から、大阪大学では、拡張型心筋症に対する医師主導治験の準備を進め、また、大阪大学の共同研究先であるテルモは虚血性重症心不全での治験を終了して昨年承認申請まで進めている。さらに大阪大学では、より重度な心不全を治療するために、京都大学CiRAと連携してiPS細胞由来心筋細胞シートの研究開発を進めている。本研究開発の課題は、重症心不全の臨床的有効性指標が世界的に未定であること、また、iPS細胞に関しては、その治験に必要なGLP基準下での非臨床評価手法が定まっていないことにある。

このような問題点を解決するために、本事業においては、ヒト細胞加工製品（自家骨格筋芽細胞シートとiPS細胞由来心筋細胞シート）について評価基盤技術の開発を行う。i) 重症心不全の新しい臨床評価指標となる **Japan Heart Failure Model**を完成させる。ii) 生物由来原料基準に則した薬剤による分化誘導法を開発する。また、iii) 新しい心不全評価手法の開発を行い、同手法を医師主導型治験のプロトコールに設定する。さらに、薬事戦略相談を行いながらこれらの指標の標準化を目的とする。心不全患者に対して、呼吸様式の変動から測定する **Respiratory stability index(RSI)**の測定を行い、同時に、心機能、MIBGによる交感神経活性を検証した。RSIの測定値はBNP、肺動脈楔入圧と有意に負の相関を示し、左室収縮率と有意な正の相関を示し、さらにMIBGシンチのパラメータである **early HMR**、**late HMR**はRSIと有意な正の相関を示すことにより、RSIは心不全の重症度を評価する上で有用なパラメータであり、臨床研究及び治験のエンドポイントになりうることを示された。

また、iPS細胞を心筋細胞に分化誘導する際に使用する培養液の生物由来原料基準に関連する情報を入手し、**BMP-4**以外の薬剤はすでに生物由来原料基準に適合した薬剤に置換しており、心筋細胞への分化誘導に成功している。

また、日本人の生命予後を予測する **Japan Heart Failure Model**は、関連するパラメータを選ぶことにより、正確に心不全患者の生命予後を予測することが示唆された。同モデルを使用することにより、筋芽細胞シート治療が心不全患者の生命予後を改善しうるかを検証できる可能性が示唆された。