

iPS 細胞由来心筋細胞移植における新規免疫抑制剤プロトコールの開発

小林秀樹

信州大学医学部附属病院 循環器内科

【研究の背景】

iPS 細胞由来心筋細胞 (iPSC-CM) の移植による再生医療は、心不全治療の新たな選択肢として注目され、臨床試験も開始されている。しかし、現時点では心臓移植と同様の免疫抑制プロトコールが適用されており、患者は生涯にわたって免疫抑制剤の投与を必要とする。その結果、感染症や悪性腫瘍などの副作用リスクが大きな課題となっている。

【目的】

本研究では、iPSC-CM 移植に最適化された免疫抑制プロトコールを確立し、移植後の免疫抑制剤減量・離脱を可能とする治療戦略の開発を目的とした。

【方法】

実験にはヒトと同等の免疫システムをもち、同種心筋細胞移植後の免疫応答評価に最適なモデル動物であるカンクイザルを用いた。各個体の MHC 型を同定し、MHC 型不一致となるドナーおよびレシピエントを選定した。ドナーから作製した iPSC-CM を凍結保存し、レシピエントには移植 2 週間前に心筋梗塞モデルを作製した。移植当日に、MHC 型の異なるドナー由来 iPSC-CM (2×10^8 個) を心筋梗塞部位に移植した。

免疫抑制剤として、メチルプレドニゾロン (mPSL)、カルシニューリン阻害剤 (CNI: シクロスポリン A またはタクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、およびアバタセプト (ABT) の 5 剤を用い、段階的に減量した。以下の 2 種類のプロトコールで実験を行った。

実験 1: mPSL + MMF + CNI (心臓移植と同等のプロトコール)

mPSL は移植後 1 か月、MMF は 2 か月で中止、CNI は 3 か月まで継続。

実験 2: mPSL + CNI + ABT

mPSL は移植後 1 か月で中止、CNI および ABT は 2 か月まで継続。

【結果】

実験 1 では、3 剤併用中の移植後 1 か月時点において、拒絶反応は認められず、移植細胞の生着を確認した。しかし、mPSL 中止後 (MMF + CNI 併用) の移植後 2 か月時点では、CD3 陽性 T リンパ球の著明な浸潤を認め、拒絶反応と判定した。さらに、CNI 単剤とした 3 か月時点の個体でも拒絶反応が確認された。これらの結果から、MMF および CNI 併用では長期的な iPSC-CM 生着維持に不十分であることが示唆された。

一方、実験 2 では、mPSL 中止後に CNI および ABT の併用を継続した移植後 2 か月時点で、拒絶反応は認められず、移植細胞の生着が維持されていた。

【考 察】

カニクイザルを用いた同種 iPSC-CM 移植において、mPSL+MMF+CNI の 3 剤併用下では急性拒絶反応を抑制できたが、MMF+CNI あるいは CNI 単剤では効果は不十分であった。一方、MMF を ABT に置換し CNI と併用することで、ステロイド中止後も拒絶反応を抑制できることが示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ABT 併用による免疫抑制プロトコールは、従来 of 心臓移植後に用いられるプロトコールとは異なるが、ステロイド離脱を可能とし、感染症や悪性腫瘍などの副作用軽減に寄与する可能性がある。今後は、ABT 併用プロトコールの最適な投与期間および長期的安全性の検討が求められる。

【参考・引用文献】

1. Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, Wada Y, Ichimura H, Tanaka Y, Ogasawara T, Okada K, Shiba N, Sakamoto K, Ido D, Shiina T, Ohkura M, Nakai J, Uno N, Kazuki Y, Oshimura M, Minami I, Ikeda U. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature*. 2016;538:388-391.
2. Kobayashi H, Tohyama S, Ichimura H, Ohashi N, Chino S, Soma Y, Tani H, Tanaka Y, Yang X, Shiba N, Kadota S, Haga K, Moriwaki T, Morita-Umei Y, Umei TC, Sekine O, Kishino Y, Kanazawa H, Kawagishi H, Yamada M, Narita K, Naito T, Seto T, Kuwahara K, Shiba Y, Fukuda K. Regeneration of Nonhuman Primate Hearts With Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Spheroids. *Circulation*. 2024;150:611-621.
3. Chino S, Ichimura H, Tohyama S, Kobayashi H, Shiina T, Sakai H, Fukuda K, Tomita T, Yamada M, Tateishi A, Ohya M, Kobayashi M, Kanno H, Ishigaki H, Agata M, Takahashi H, Zhao J, Yang X, Omar ZG, Caruso A, Tanaka Y, Shiba N, Wada Y, Seto T, Chong JJH, Kadota S, Shiba Y. Immune regulation following allogeneic iPSC-derived cardiomyocyte transplantation in non-human primates. *Cardiovasc Res*. Online ahead of print.