

Aligned human induced pluripotent stem cell-derived cardiac tissue improves contractile properties through promoting unidirectional and synchronous cardiomyocyte contraction

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-07-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高田, 卓磨 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00033280

学位論文の要約

Aligned human induced pluripotent stem cell-derived cardiac tissue improves contractile properties through promoting unidirectional and synchronous cardiomyocyte contraction (配向制御したヒト iPS 細胞由来心筋組織は一方向性かつ同期的収縮を促進し収縮特性が向上する)

東京女子医科大学大学院
内科系専攻循環器内科学分野
(指導：萩原 誠久教授) ⑩
高田 卓磨

Biomaterials (2021年12月27日受理、12月30日オンライン掲載)

【目的】

生体心臓の理解を深めるには、より生体に近い構造で機能的な組織作りが不可欠である。ヒト心筋組織の配向性は、効率的な心拍出の維持には必須であると考えられるが、配向制御が心臓機能を向上させる機序については未だ不明な点が多い。本研究では、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いて配向心筋組織を作成し、配向制御が収縮能へ与える影響とその機序を検証した。

【対象および方法】

フィブリンゲルの表面に逆 V 字型の凹凸 ($30\ \mu\text{m}$ 毎に高さ $10\ \mu\text{m}$) を付与する微細加工技術を開発し、微細加工フィブリンゲル上に hiPSC-CM を播種し配向心筋組織を作成した。配向心筋組織と、微細加工技術を使用しない非配向心筋組織を作成し、配向度ならびに収縮特性を比較した。配向度は免疫染色組織像にフーリエ解析を加え、健常成獣ラット心臓の値とも比較した。収縮特性は収縮力、収縮速度、弛緩速度を評価し、電気刺激、イソプロテレノール投与に対する反応性も検証した。機序の検証のため、RT-PCR、運動解析、代謝解析も行い比較検討した。

【結 果】

配向心筋組織の心筋細胞の配向度は、非配向心筋組織よりも有意に上昇し健康成獣ラットの心臓組織の配向度と近似であった。非配向心筋組織と比較し配向心筋組織の収縮特性は自律拍動下、拍動数を揃えた電気刺激下、イソプロテレンール負荷のいずれにおいても統計学的に有意に上昇した。いくつかの心筋特異的遺伝子発現は、配向心筋組織に高い傾向であったが有意差は認められなかった。運動解析にて配向心筋組織は、非配向心筋組織と比較し有意に一方向に収縮しているだけでなく、多点における最大収縮が起こるまでの時間の標準偏差が小さかった。代謝解析にてグルコース消費量は2群で同等であり、グルコース消費量あたりの力積は配向心筋組織で2倍程度高値であった。

【考 察】

作成した配向心筋組織は健康成獣ラット心筋組織と同等の配向度を示し、より生体に近い組織での評価が可能になった。配向制御により収縮特性の向上が示され、その機序として運動解析の結果から配向制御により個々の心筋細胞が一方向性に周囲と同期的収縮を行なっていることが示唆された。また代謝解析からは、配向心筋組織におけるエネルギー効率の上昇も示された。遺伝子発現の結果を合わせると、配向制御は、個々の細胞レベルでの成熟には依存せず、心筋組織全体として機能的成熟に寄与すると考えられた。

【結 論】

微細加工技術を用いてヒト iPS 細胞由来配向心筋組織の作成に成功した。配向制御により心筋組織はグルコース消費量を増大させることなく、個々の心筋細胞の一方向性かつ同期的拍動を介し組織全体の収縮特性の向上を示した。配向制御のさらなる理解が心臓病の病態解明や治療介入に繋がることが期待される。