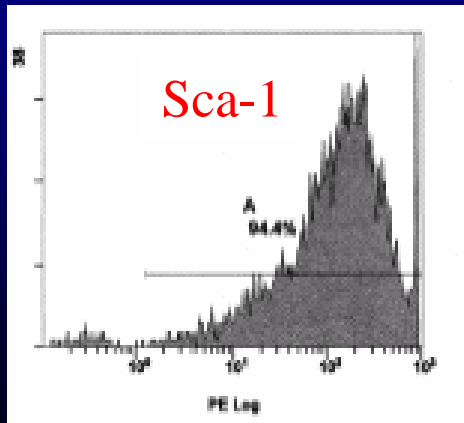
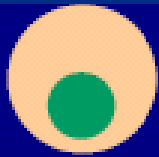


心臓Sca-1陽性細胞は成熟した心筋細胞に分化する



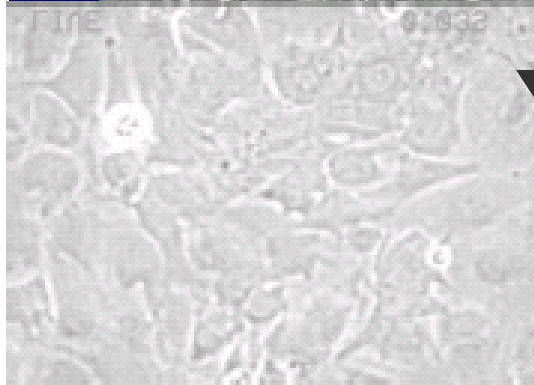
Sca-1陽性細胞を単離



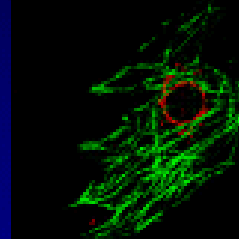
オキシトシン 10Z0nM

day0

2週



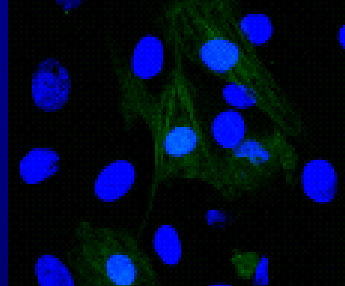
ANP/cTnT



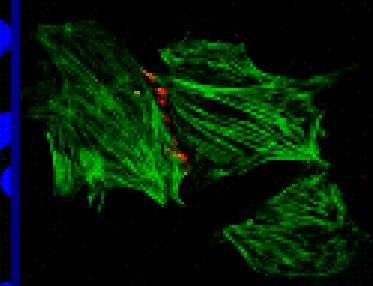
GATA4/cTnT



MLC2-v/Topro3



cTnT/connexin43



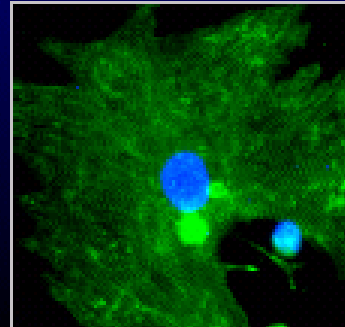
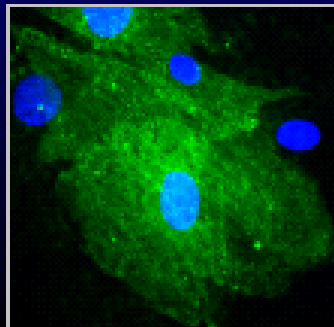
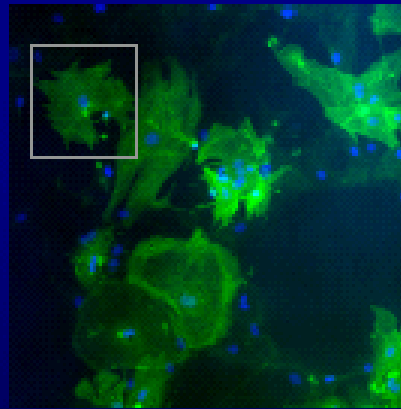
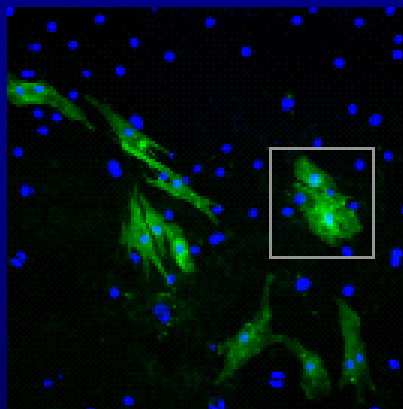
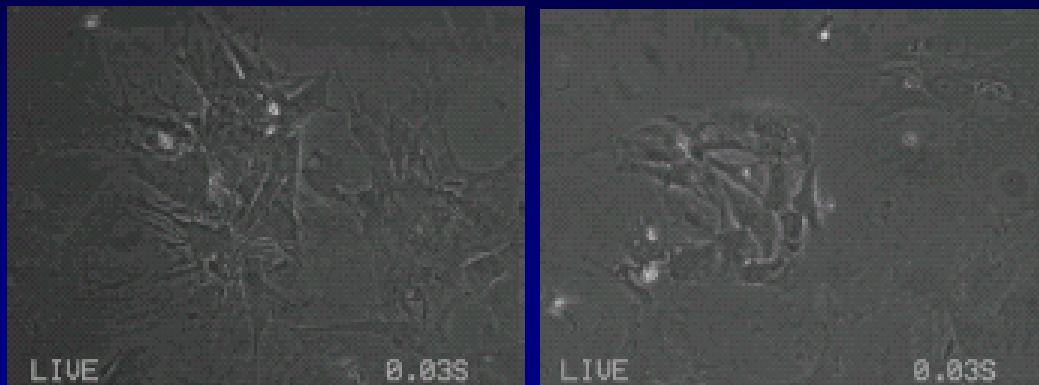
4週後に拍動心筋細胞

心臓SP細胞はin vitro、in vivoで 心筋組織細胞に分化する幹細胞である

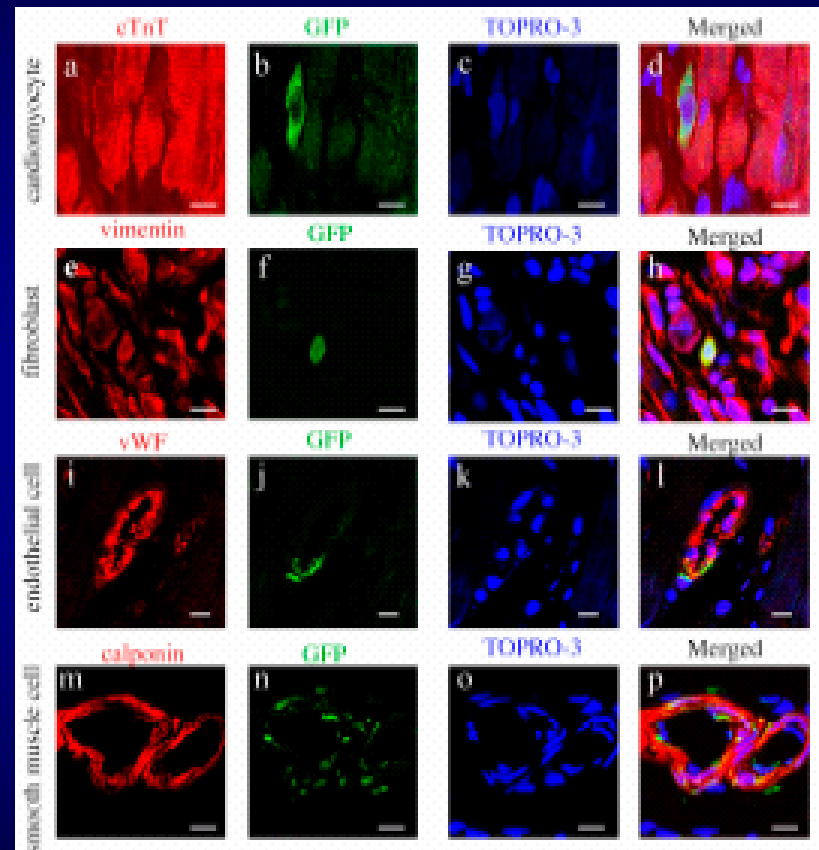
心筋細胞への分化

オキシトシン

トリコスタチンA



移植された心臓SP細胞は
心筋、血管、間質細胞に分化する



体性(組織)幹細胞による心筋再生の現状

非心筋幹細胞：骨髄細胞、骨格筋芽細胞、脂肪由来間葉系細胞は、移植により**心筋細胞にはほとんど分化せず**、移植細胞から放出される成長因子やサイトカインによる血管新生や細胞保護作用が主とされている。一方、様々な細胞表面マーカーによる選別法、幹細胞に特化した培地による長期培養法により、骨髄、骨格筋、脂肪から多能性のある幹細胞が選別されているが、その細胞数は非常に少なく、さらに、その中から**心筋細胞に分化する%は0.01%程度と少ない**。

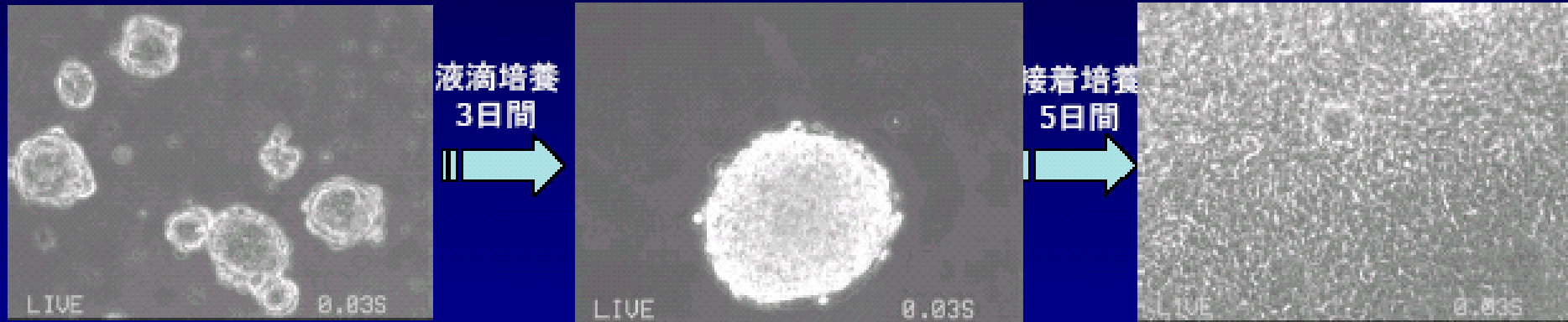
心筋幹細胞：心筋幹細胞は心筋を構成する細胞—心筋細胞、血管内皮、平滑筋、線維芽細胞へ分化することが可能であり、内因性の心筋幹細胞には心筋修復のポテンシャルが存在すると考えられる。しかし、心筋幹細胞のin vivoでの**増殖・分化の制御機構**については解明されておらず、in vitroでの**増殖は困難**である。



体性幹細胞には大きな問題がある

心筋再生医療におけるES細胞の利点

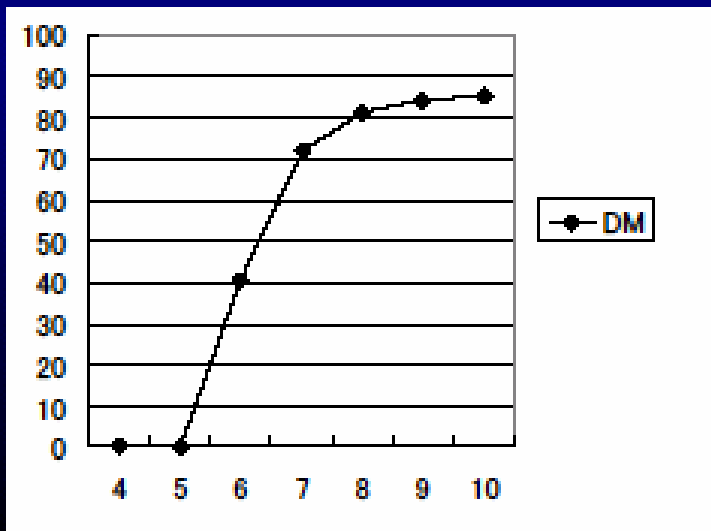
胚様体の形成により、ES細胞の一部は自動的に拍動する心筋細胞へと分化する。(心筋細胞を誘導する手法が比較的容易である。)



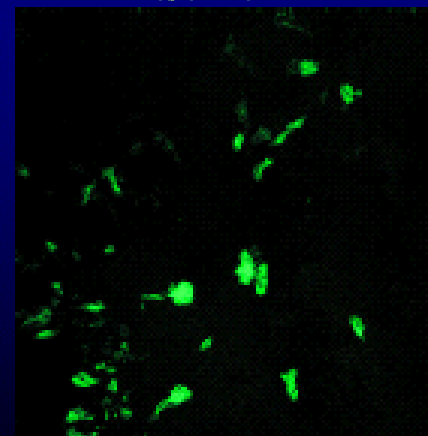
未分化ES細胞

胚様体(EB)の形成

自律拍動が確認される胚様体(%)



心筋ミオシン



核

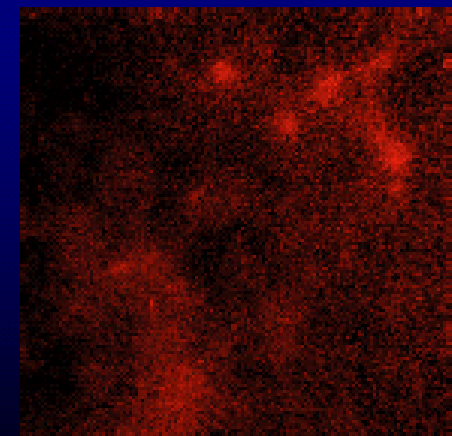


図1

心筋再生医療におけるES細胞の利点

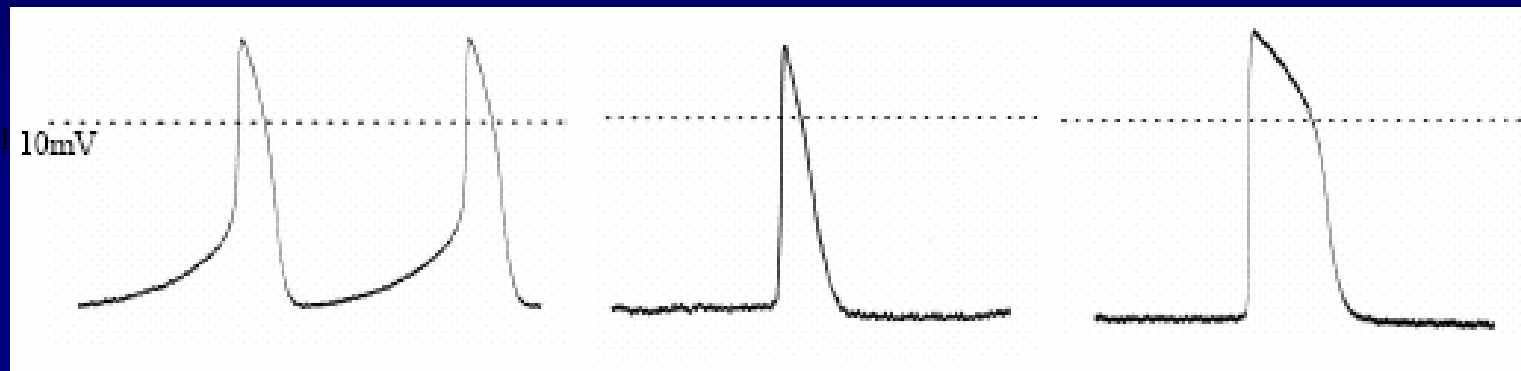
ES細胞由来の心筋細胞は、電気生理的、力学的に心臓における心筋細胞と同様の性質を持つ。

ES細胞由来心筋細胞の活動電位波形

洞結節細胞

心房筋細胞

心室筋細胞

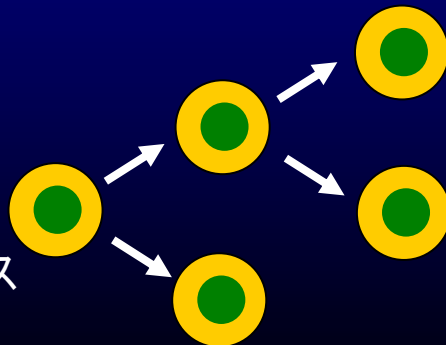


Jia-Qiang He et al. *Circ. Res.* 93;32-39; 2003

ES細胞はほぼ無限に増殖し、再生療法に十分な量の心筋細胞を得ることができる。

ES細胞の自己複製と未分化性の維持

Feeder 細胞
液性因子
細胞外マトリックス



バイオリアクターによる胚様体量産



Gerecht-Nir S et al. *Biotechnol Bioeng.* 2004 Jun 5;86(5):493-502

心筋再生療法におけるES細胞の問題点

低い心筋分化効率 (全細胞の0.1-1.0%!!!)

多能性分化 → 腫瘍形成

免疫拒絶反応

倫理的・法的問題

マウスES細胞

心筋細胞の分化の分子機序の解明、分化誘導因子の解明
安全かつ高率に生着する移植床と移植技術の開発

サルES細胞

ヒトへの臨床応用前の前臨床安全性試験

ヒトES細胞

マウスで得られた基礎研究成果のヒトでの確認
臨床応用

諸問題を解決するためには
各ES細胞の特徴を生かした
協調的な研究が必要