

“圧力で鍛える”次世代の iPS 人工心筋製造法

—ヒト iPS 細胞由来心筋組織の成熟過程を効率化する新技術—

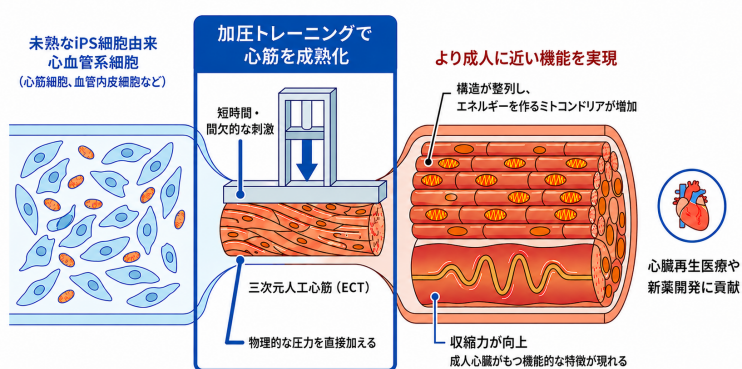
概要

理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター心臓再生研究チームの升本英利客員主管研究員（京都大学医学部附属病院心臓血管外科特定教授（研究当時）、関西医科大学医学部心臓血管外科学講座学長特命教授）、木村航チームディレクター、東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学講座の野村征太郎特任准教授らの共同研究グループは、ヒト iPS 細胞^[1]から作製した三次元人工心筋組織（ECT）^[2]に対し、「高圧・短時間・間欠的」な圧力刺激を加えることで、心筋組織をより成人の心臓に近い状態へ成熟させられることを明らかにしました。

本研究成果は、「iPS 細胞からつくる心臓組織を鍛えて成熟させる」という新たな概念を示すものであり、再生医療に用いる移植用心筋組織の機能向上だけでなく、実際のヒト心臓により近い薬剤評価系や心疾患モデルの開発につながることを期待されます。

ヒト iPS 細胞由来心筋は、再生医療や創薬研究への応用が期待される一方で、胎児の心筋に近い未熟な性質を持つことが大きな課題でした。本研究では、ECT に対し、独自の「加圧トレーニング」を行いました。その結果、心筋細胞が一定方向に整列し、エネルギーを産生するミトコンドリア^[3]量が増加しました。また拍動の向上とともに、心拍数が上昇した際に収縮力が高まる成人心筋に特徴的な性質の獲得が確認できました。

本研究成果は、科学雑誌『*Stem Cell Reports*』オンライン版（7 月 23 日付：日本時間 7 月 24 日）に掲載されました。



医療応用に向け、より高性能の iPS 心筋を実現する加圧トレーニング

背景

心筋梗塞や心不全などの心血管疾患は、世界で多くの人が亡くなる病気の一つです^{注1)}。しかし、心臓の筋肉（心筋）は一度機能が失われるとほとんど再生せず、重症化すると心臓移植以外に根本的な治療法がないのが現状です。このため、iPS細胞から作製した心筋細胞を用いた再生医療の研究が世界中で進められています。また、患者由来のiPS細胞から心筋を作製し、新薬開発や病態解明に活用する研究も期待されています。

升本客員主管研究員らは、心筋細胞とともに血管を構成する細胞などの非心筋細胞を組み合わせ、立体的な三次元人工心筋組織（ECT）の構築に成功しています^{注2)}。しかし、iPS細胞から作製した心筋細胞やECTでは、胎児期の心筋に近い「未熟な状態」とどまることが大きな課題でした。収縮力やエネルギー代謝、薬剤への反応などが成人の心筋とは異なるため、再生医療や創薬への応用を進める上で大きな障壁となっています。これまでも電気刺激や伸展刺激（引っ張る刺激）などを用いて心筋を成熟化させる試みが行われてきましたが、十分な成熟を得るには数週間の長期にわたって刺激を与え続けるなどの培養が必要でした^{注3)}。

一方、発生過程の心臓や成体の心臓は、自身の拍動に伴って常に圧力変化にさらされています。しかしながら、この周囲からの「圧力」が心筋の成熟に与える影響については、ほとんど検討されていませんでした。

注1) 世界保健機関（WHO）「The top 10 causes of death（7 August 2024）」

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

2021年の全世界死因1位はIschaemic heart disease（虚血性心疾患）で、約910万人が亡くなっている。

注2) 2020年11月5日プレスリリース「iPS細胞でヒト心臓の機能を知る」

https://www.riken.jp/press/2020/20201105_5/

注3) Maihemuti W, Murata K, Abulaiti M, Minatoya K, Masumoto H. Simultaneous electro-dynamic stimulation accelerates maturation of engineered cardiac tissues generated by human iPS cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024 Nov 12;733:150605.

研究手法と成果

共同研究グループは、心臓が受ける力学的環境に着目し、ECTに短時間・間欠的な高圧刺激を与える独自の「加圧トレーニング」方法の開発を試みました。まず、ヒトiPS細胞から作製した心筋細胞、血管内皮細胞（endothelial cell）^[4]、壁細胞^[5]とコラーゲンなどのタンパク質を組み合わせ、自律的に拍動するECTを作製しました（[動画参照](#)（PW：Rikenpress））。次に、作製後2週間培養したECTに対し、50キロパスカル（kPa、50kPaは375水銀柱ミリメートルに相当：ヒトの正常血圧は収縮期が120水銀柱ミリメートル程度）の圧力を1日1時間、3日間だけ加える「加圧トレーニング」を実施しました（図1）。この圧力は通常培養時の静水圧と比較すると約1,000～2,500倍に相当し、心臓が生体内で経験する環境を模倣して設定しました。

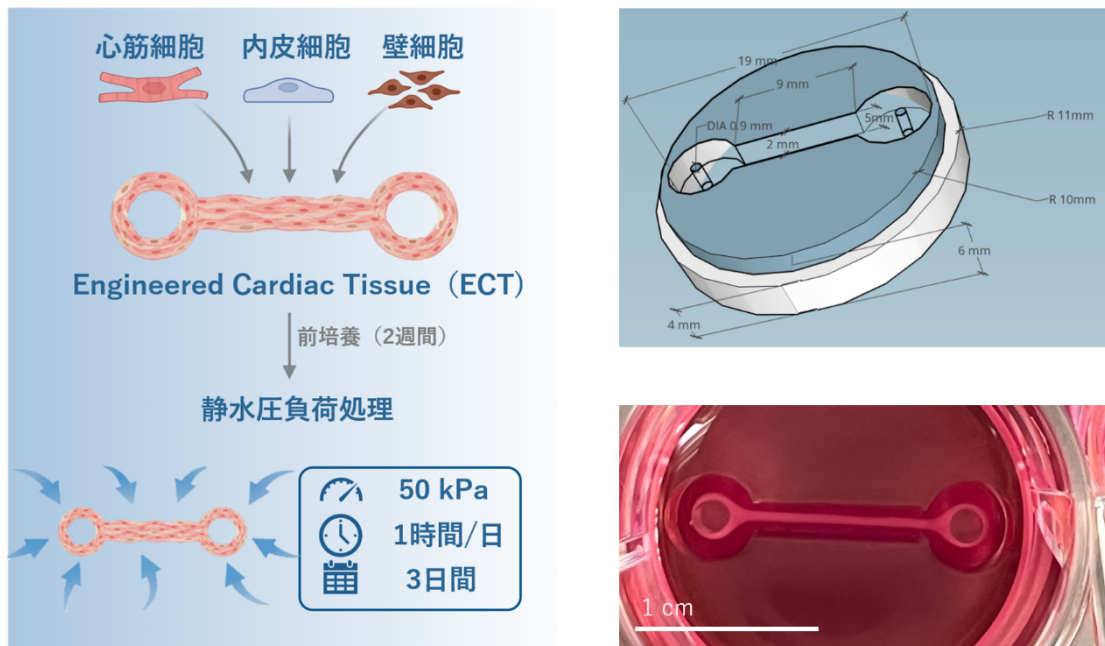


図 1 ヒト iPS 細胞から作製した人工心筋組織および加圧トレーニング

- (左) ECT の作製および圧力を負荷するトレーニングの流れ。
 (右上) ECT を作製するためのモールド（鋳型）。この中で iPS 細胞由来の細胞とタンパク質を共培養する。
 (右下) モールド上の ECT。2 週間の前培養を経て自立的に拍動する。

加圧トレーニング後の ECT では、心筋細胞が一定方向に整列し、心筋組織特有の規則的な構造が形成されました。また、エネルギー産生を担うミトコンドリア量が増加し、酸素消費量や ATP^[3] 産生能も向上しました。さらに、心筋の収縮に重要な、心筋細胞内で収縮のタイミングや強さを調節するカルシウムの取り込みや放出機能が改善し、拍動頻度の上昇に応じて収縮力が高まる「陽性力頻度関係^[6]」が認められました。これは成人心筋に見られる重要な機能的特徴の一つです（図 2）。なお、より長期間の刺激や、圧力を連続的に加える方法も検討しましたが、短時間・間欠的な刺激が最も効果的でした。

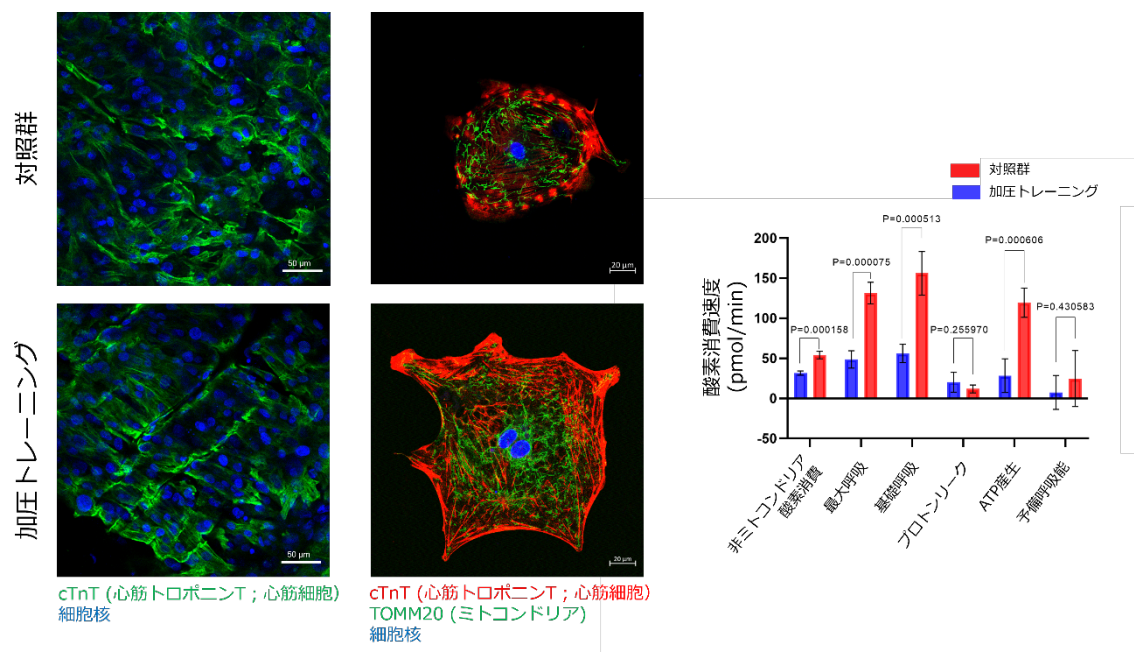


図2 加圧トレーニングによる ECT の成熟化と機能の向上

(左)ECT に対する蛍光免疫組織染色。加圧トレーニングによって心筋細胞の向きにばらつきがなくなり、整列している。スケールバー：50 マイクロメートル (μm、1μm は 100 万分の 1 メートル)。

(中) ECT 内の個々の心筋細胞に対する蛍光免疫細胞染色。加圧トレーニングにより細胞がより大きく、形も複雑化している (心筋細胞の成熟化)。また、緑色で示されるミトコンドリア量も増加している。スケールバー：200μm。

(右) ECT の酸素消費速度。速度の低下は細胞代謝における効率性の向上を示し、加圧トレーニングにより ATP 産生効率をはじめとして各エネルギー産生能が著明に上昇している。なおプロトンリーク時の酸素消費量の増加は、ミトコンドリアのエネルギー産生機構の異常を示す。

成熟度について単一細胞 RNA シーケンス解析^[7]により遺伝子発現の特徴を調べました。UMAP 解析^[8]により刺激や組み合わせごとに明確なグループ分類がなされ、加圧トレーニングを受けた ECT の心筋細胞では、成熟した心筋で特徴的な遺伝子群の発現が増加し、心臓の発生に関連する遺伝子群 (未熟な心筋に特徴的) が減少していることが分かりました。また、ECT 作製時の組み合わせに血管内皮細胞を含めない ECT では、加圧トレーニングによる成熟化効果がほとんど認められなかったことから、血管内皮細胞が圧力刺激を感知し、心筋組織全体の成熟化を促進する重要な役割を担うことが示されました (図 3)。

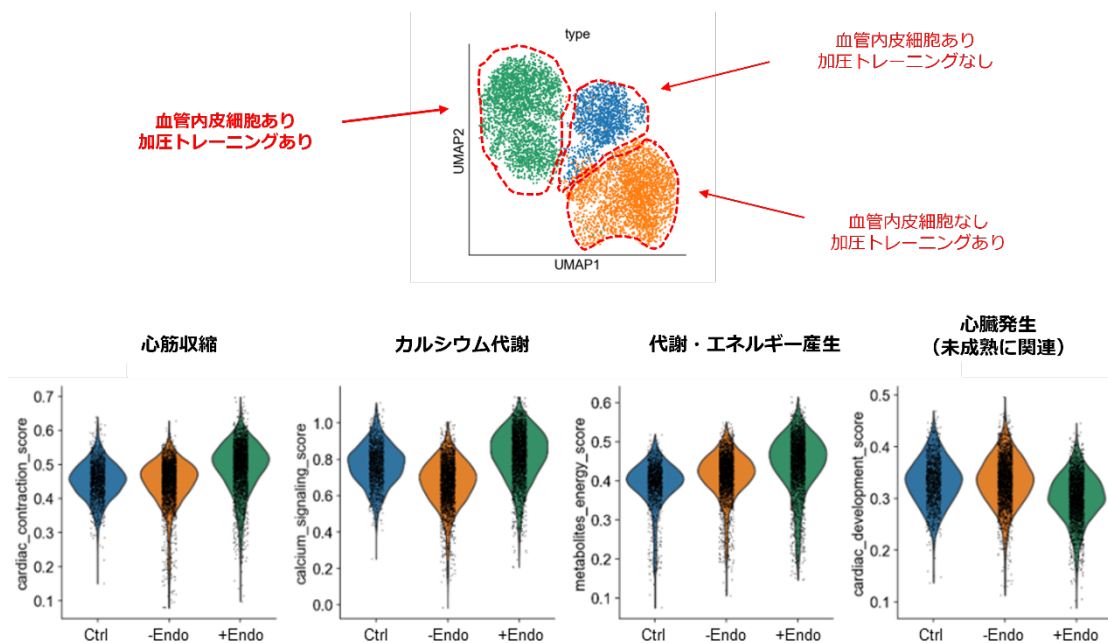


図3 単一細胞 RNA シーケンス解析による機能的成熟化の確認

(上) UMAP 解析による細胞集団のクラスタリング (グループ分け)。血管内皮細胞 (endothelial cell) を含み、加圧トレーニングを行った細胞群 (緑) では、その他の細胞群とは明らかに異なる細胞集団を形成している。

(下) サブグループ解析における機能解析。心筋細胞のみを対象としている。Ctrl (青)：血管内皮細胞あり加圧トレーニングなし、-Endo (橙)：血管内皮細胞なし加圧トレーニングあり、+Endo (緑)：血管内皮細胞あり加圧トレーニングあり。加圧トレーニングを行った細胞群 (緑) では心筋収縮、カルシウム代謝、代謝・エネルギー産生といった心臓にとって重要な機能に関連する遺伝子群の発現が相対的に上昇しているのに対し、心臓発生に関わる遺伝子群の発現は低下している。

ECT の成熟においては、血管網の形成が重要な要素の一つとされています。しかし加圧トレーニング後の ECT では、血管内皮細胞が含まれているにもかかわらず血管網の形成は見られませんでした。そこで、さらなる成熟化を目指して、加圧トレーニング後の ECT に血管網の形成を促進することが報告されている流体培養^[9]を行いその効果を検証しました。その結果、ECT 内部に血管網の形成が確認され、成人心筋に近い拍動特性を示したことから、より高度な成熟状態に到達したと考えられます。

最後に、加圧トレーニングを行った ECT が生体移植に利用できるかを調べました。心筋梗塞モデルラットへ ECT を移植したところ、移植 4 週間後には左心室駆出率^[10]の増加による心機能の改善が認められ、移植部位にはヒト由来の心筋組織の生着、新たな心筋層の形成が確認されました (図 4)。

これらの結果から、短時間・間欠的な圧力刺激によって、iPS 細胞由来 ECT を効率よく成熟化できることが示されました。

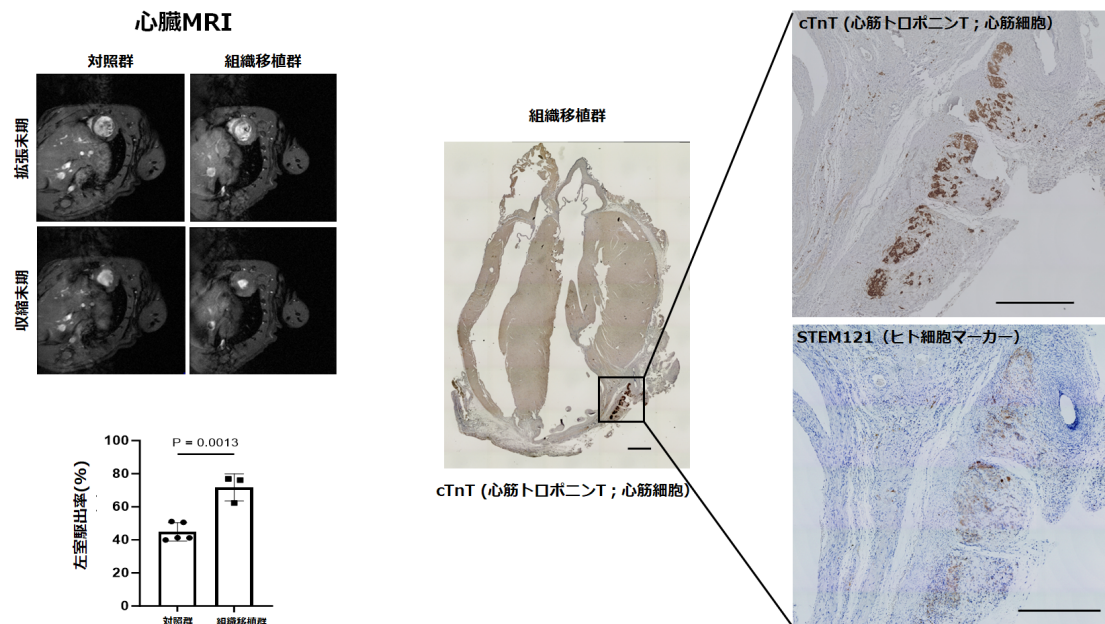


図4 加圧トレーニングにより成熟化したECTの移植による治療効果

(左) 心臓MRI (磁気共鳴画像法) 撮影。加圧トレーニング後のECTの移植を行った4週間後の心筋梗塞モデルラット (心筋梗塞を誘導した免疫不全ラット) では、対象群 (心筋梗塞導入のみ; 組織移植なし) と比較して、収縮末期の心臓サイズが小さく、より高い収縮能を持っていることが示されている。

(左下) 収縮力の指標である左心室駆出率。組織移植群では対象群と比較して著明に高値を示している。P (値): 統計学的有意差を示す指標。数値が低いほど有意水準が高いことを表す。

(右) 免疫組織学による生着評価。組織移植後4週間後に摘出したマウス心臓では、心筋マーカーである心筋トロポニンT陽性であり、組織移植部位に一致している。同時に、ヒト細胞マーカーであるSTEM121陽性のヒト心筋組織が再生・生着しているのが分かる。スケールバー: 1mm。

今後の期待

iPS細胞由来心筋の実用化においては、「未熟な状態から十分に成熟させること」が世界的な課題となっています。本研究では、心臓が本来受けている「圧力」という力学刺激に着目し、わずか3時間の短時間トレーニングによってECTを成熟化できることを初めて示しました。これは、従来の長期間培養や複雑な刺激装置に依存していた成熟化技術とは異なる、まったく新しいアプローチです。

本技術は、心臓再生医療に用いる移植組織の高機能化に加え、ヒト心臓をより忠実に再現した創薬・病態解析プラットフォームの開発にもつながることが期待されます。ヒト成人心筋により近い人工心筋組織を安定的に作製できれば、心不全患者に対する心筋再生医療の実現にもつながります。

また、本研究では、遺伝性の拡張型心筋症の患者由来iPS細胞からECTを作製したところ、加圧トレーニングの成熟化効果が限定的であることも報告しています。このような疾患モデルECTを疾患の原因解明や新たな治療薬候補の探索にも活用できる可能性があります。ヒトの心臓機能をより忠実に再現した評価系として、新薬の有効性や副作用を調べる創薬研究の応用への展開も考えられます。

共同研究グループは今後、移植用人工心筋の大型化や血管網形成技術の高度化を進めるとともに、大動物^[1]を用いた有効性・安全性評価を実施する予定です。創薬研究への応用については数年以内の研究利用を目標とし、再生医療としての臨床応用については今後 5～10 年程度を見据えて研究開発を進めていきます。

本研究成果は、「iPS 細胞からつくる心臓組織を鍛えて成熟させる」という新たな概念を示すものであり、将来的には心不全治療や新薬開発の効率化を通じて、多くの患者に貢献することが期待されます。

論文情報

<タイトル>

High and intermittent hydrostatic pressure promotes maturation of engineered cardiac tissues derived from human pluripotent stem cells

<著者名>

Wusiman Maihemuti, Kozue Murata, Takahiro Jimba, Jun Iida, Keisuke Hakamada, Akane Sakaguchi, Mosha Abulaiti, Yuichi Saito, Laura Yuriko González-Teshima, Satoshi Takatori, Takahiro Kenmotsu, Kenichi Yoshikawa, Kenji Minatoya, Seitaro Nomura, Wataru Kimura, Hidetoshi Masumoto*（責任著者）

<雑誌>

Stem Cell Reports

<DOI>

10.1016/j.stemcr.2026.103019

補足説明

[1] iPS 細胞

人工多能性幹細胞。皮膚や血液などから採取した細胞に少数の遺伝子などを導入して作製された多能性幹細胞。さまざまな組織や臓器の細胞に分化する能力を持つ。iPS は induced pluripotent stem の略。

[2] 三次元人工心筋組織（ECT）

ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞や血管細胞を立体的に培養して作製した人工的な心筋組織。心臓オルガノイドとも呼ばれる。ECT は engineered cardiac tissue の略。

[3] ミトコンドリア、ATP

ミトコンドリアは細胞内でエネルギー（ATP：アデノシン三リン酸）を産生する小器官。ATP は細胞活動に必要なエネルギー源となる物質。

[4] 血管内皮細胞（endothelial cell）

血管の内側を覆う細胞。血流や圧力などの力学刺激を感知する働きを持つ。

[5] 壁細胞

血管内皮を取り巻く細胞。

[6] 陽性力頻度関係

心拍数が上昇すると収縮力も増加する現象。成人心筋の成熟した機能を示す代表的な指標。

[7] 単一細胞 RNA シーケンス解析

個々の細胞がどの遺伝子を発現しているかを網羅的に解析する手法。

[8] UMAP 解析

1 細胞遺伝子発現解析で、遺伝子発現パターンが類似している細胞が近接してクラスターで表示されるように可視化する統計的手法。UMAP は uniform manifold approximation and projection の略。

[9] 流体培養

培養液を循環させながら細胞や組織を培養する方法。通常の静置培養と比べて、細胞に栄養や酸素が届きやすくなり、体内に近い環境を再現できる。

[10] 左心室駆出率

左心室は、肺から戻ってきた動脈血を全身に送る機能を担う。左心室駆出率は、1 回の拍動で左心室内の血液が送り出される割合を指し、心臓の収縮力を評価する基準となる。

[11] 大動物

非臨床研究においては、ヒトに近い臓器サイズを持つブタやサルなどを指す。

共同研究グループ

理化学研究所 生命機能科学研究センター

心臓再生研究チーム

客員主管研究員 升本英利 (マスモト・ヒデトシ)

(老化分子生物学研究チーム(研究当時) 上級研究員(研究当時)、京都大学 医学部附属病院 心臓血管外科 特定教授(研究当時)、関西医科大学 医学部心臓血管外科学講座 学長特命教授)

客員研究員 村田 梢 (ムラタ・コズエ)

(老化分子生物学研究チーム(研究当時) 研究員(研究当時)、京都大学 医学部附属病院 心臓血管外科 特定講師)

チームディレクター 木村 航 (キムラ・ワタル)

(信州大学 学術研究院(医学系) 分子薬理学 教授)

研究員(研究当時) 坂口あかね (サカグチ・アカネ)

(現 テキサス大学 博士研究員)

研究員(研究当時) 齋藤祐一 (サイトウ・ユウイチ)

老化分子生物学研究チーム(研究当時)

テクニカルスタッフ I (研究当時) ウスマン・マフムティ

(Wusiman Maihemuti)

(現 カリフォルニア大学 ロサンゼルス校 博士研究員)

特別研究員(研究当時) モシャ・アブラティ (Mosha Abulaiti)

研究パートタイマー（研究当時） ゴンザレス・テシマ・ラウラ・ユリコ
（González-TESHIMA Laura Yuriko）
研修生（研究当時） 飯田 淳 （イイダ・ジュン）
（京都大学 大学院医学研究科 心臓血管外科学 大学院生（研究当時））

東京大学 大学院医学系研究科

先端循環器医科学講座

特任准教授 野村征太郎 （ノムラ・セイタロウ）
（兼 東京大学 医学部附属病院 循環器内科）

循環器内科学 医学博士課程

大学院生（研究当時） 神馬崇宏 （ジンバ・タカヒロ）
（現 ケンブリッジ大学 ケンブリッジ幹細胞研究所 博士研究員）

京都大学 大学院医学研究科 心臓血管外科学

教授 湊谷謙司 （ミナトヤ・ケンジ）
大学院生（研究当時） 袴田圭祐 （ハカマダ・ケイスケ）

同志社大学

生命医科学部 医工学科

教授 剣持貴弘 （ケンモツ・タカヒロ）

リサーチ・イノベーション推進機構 自己組織化科学研究センター

客員教授 吉川研一 （ヨシカワ・ケンイチ）

嘱託研究員（研究当時） 鷹取 慧 （タカトリ・サトシ）

研究支援

本研究は、理化学研究所生命機能科学研究センタープロジェクト「オルガノイドプロジェクト（研究代表者：升本英利）」、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究（B）「ヒト iPS 細胞由来マイクロ心臓組織による新規心臓再生治療法の開発（研究代表者：升本英利、JP22H03161）」、日本医療研究開発機構（AMED）生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS）（事業代表者：油谷浩幸）、Novartis Global Scholars Program（研究代表者：升本英利）等の助成を受けて実施されました。

<発表者のコメント>

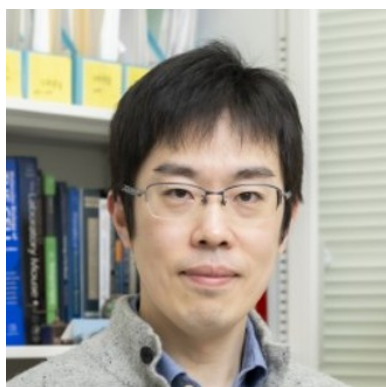
ヒト iPS 細胞から心筋細胞をつくる技術は大きく進歩しましたが、「成人の心臓らしい機能を持たせること」は長年の課題でした。私たちは、発生中の心臓や実際の心臓が常に圧力変化を受けていることに着目し、「圧力そのものが心筋を成熟させるのではないか」と考えました。

生命機能科学研究センター臨床橋渡しプログラムにおいて研究リーダーとして研究を始めた当初は、どの程度の圧力を、どのくらいの時間与えればよいのかまったく分かりませんでした。試行錯誤の結果、意外にも「高い圧力を短時間だけ与える」条件が最も効果的であることを見いだしました。わずか3時間のトレーニングで人工心筋組織が大きく変化したときは、研究チーム全員が驚きました。

今回の成果は、iPS 細胞から作製した人工心筋組織を「鍛えて成熟させる」という新しい考え方を示したものです。将来的には、心不全に対する再生医療だけでなく、新しい薬の開発や安全性評価にも役立つ技術へ発展させたいと考えています。（升本英利）



臨床橋渡しプログラムの升本研究チーム（研究当時）のメンバー。筆頭著者のウスマン・マフムティ（一番左）、升本英利（中央）。



木村 航