

## 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学

宮川 繁

Shigeru MIYAGAWA



### 1. はじめに

大阪大学心臓血管外科は、1881年に前身である外科学講座として開設され、1922年にドイツから招請されたFritz Härtel教授が第一外科学講座として立ち上げ、その後講座再編成を経て、2007年より外科学講座心臓血管外科となった。Härtel教授から澤芳樹教授まで、7名の先生方が教室を率いてこられ、2021年7月より私が教授を拝命した。

### 2. 研究室の特徴

今年は第一外科学講座開講100周年の節目を迎えるが、この100年間に、日本初の開心術、先天性心疾患術式の開発、脳死法案下での心臓移植、大動脈瘤に対するステント治療の開発、また、心不全に対する自己筋芽細胞シート移植および他家iPS細胞(induced pluripotent stem cell)由来心筋細胞シート移植などの再生医療の開発などを行ってきた。現在では、虚血性心疾患、心臓弁膜症、大動脈疾患、先天性心疾患、末梢動脈疾患など、全ての診療領域において先進的手術を行っており、国内初の脳死心臓移植、心肺同時移植、小児心臓移植を行った実績を持つ。また、脳死心および心肺移植実施施設(小児, 成人)、植込型補助人工心臓実施施設に認定され、心臓血管疾患治療の最終受け入れ施設として社会に貢献している。さらに、低侵襲心臓血管外科手術でもリーディングホスピタルとして広く認知されており、大動脈疾患においては2,000例を超えるステントグラフト治療実績をはじめとして多数の臨床治験を行っている。また、2010年には国内初の経カテーテル的大動脈弁

移植術(TAVI)を行い、現在はTAVI実施施設に認定され、これまで1,000例以上のTAVIを施行している。低侵襲開心術(MICS)も早期より導入しており、2017年には先進医療としてロボット手術を開始した。当施設は年間1,000例以上の心臓血管外科手術を行い、連携する40の大学・施設を含め2020年度には年間1,300例以上の手術を行う大阪大学心臓血管外科グループの基幹施設となっている。

前述のような先進的な業績とその発展は、一貫して医療現場や社会の課題を抽出し、解決のために研究し、臨床へシームレスでフィードバックする「トランスレーショナルリサーチ」を実践してきたことによるものである。一例として、細胞シート化技術を基盤とした再生治療法の開発が挙げられる。虚血性心筋症に対するヒト(自己)骨格筋由来細胞シート(ハートシート<sup>®</sup>, テルモ株式会社)の研究開発を当科が主体となって進め、治験を経て2016年に世界初の心不全に対する再生医療等製品として保険償還された<sup>1)~8)</sup>。さらに、2006年から京都大学iPS細胞研究所の山中伸弥教授と共同研究を開始し、筋芽細胞シートで培った技術を基盤として、iPS細胞由来心筋細胞シートの臨床応用を目指して研究を行ってきた(図1)。臨床応用の上で問題とされてきた造腫瘍性を克服し、2020年には世界初のiPS細胞由来心筋細胞を用いた心不全患者に対するfirst in human試験を行った<sup>9)</sup>。

さらに、これら再生医療技術のさらなる応用に取り組み、例えば、筋芽細胞シートの持つ治療効果機序に着目し、これと同様に血管新生、抗線維化作用を有する新規薬剤の開発、さらには本薬剤を用いた冠動脈バイパス術との併用治療、ならびに病態の悪化を防ぐ「早期治療介入」を目的とした内服製剤の開発を行っている<sup>10)</sup>。また、難治性心疾患患者からiPS細胞を樹立、分化誘導し、生理学的に生体と相似した心筋細胞を用いて三次元組織を構築し、薬剤スク

#### ■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学

(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

E-mail. miyagawa@surgl1.med.osaka-u.ac.jp

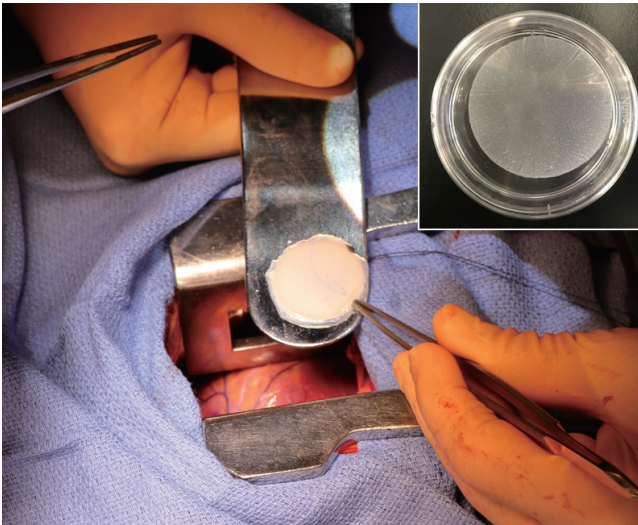


図1 iPSC細胞由来心筋細胞シート移植

リーニング基盤を創出している<sup>11)</sup>。このような新規薬剤は、内服による治療だけではなく、心臓血管外科的手術手技と組み合わせることで、治療効果を高めることが期待される。

これらと並行して当科では、歩行解析によるフレイル評価方法、心臓移植後急性免疫拒絶の自動病理診断、音響解析による人工心臓駆動異常診断など、AI (artificial intelligence) を活用した診断システムの開発も行っている。このように、ウエットな治療技術の開発、*in silico*のシステム構築、および創薬分野を含む多方面からの研究開発により、新世代の心臓血管外科学を導くことを目指している。

### 3. おわりに

大阪大学心臓血管外科はこれからも、ベッドサイドを意識した研究テーマの構築と実践を基本理念としてAcademic surgeonを育成して社会に輩出し、心臓血管外科技術の発展を通じて社会と健康に貢献したいと考えている。

#### 利益相反の開示

宮川 繁：【役員・顧問職】クオリプス株式会社、【講演料など】テルモ株式会社、【寄附講座等】テルモ株式会社、クオリプス株式会社

#### 文 献

- 1) Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al: Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg* **130**: 1333-41, 2005
- 2) Hata H, Matsumiya G, Miyagawa S, et al: Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg* **132**: 918-24, 2006
- 3) Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, et al: Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *Circ J* **79**: 991-9, 2015
- 4) Imamura T, Kinugawa K, Sakata Y, et al: Improved clinical course of autologous skeletal myoblast sheet (TCD-51073) transplantation when compared to a propensity score-matched cardiac resynchronization therapy population. *J Artif Organs* **19**: 80-6, 2016
- 5) Shirasaka T, Miyagawa S, Fukushima S, et al: Skeletal Myoblast Cell Sheet Implantation Ameliorates Both Systolic and Diastolic Cardiac Performance in Canine Dilated Cardiomyopathy Model. *Transplantation* **100**: 295-302, 2016
- 6) Araki K, Miyagawa S, Kawamura T, et al: Autologous skeletal myoblast patch implantation prevents the deterioration of myocardial ischemia and right heart dysfunction in a pressure-overloaded right heart porcine model. *PLoS One* **16**: e0247381, 2021
- 7) Araki K, Taira M, Miyagawa S, et al: Autologous skeletal myoblast sheet implantation for pediatric dilated cardiomyopathy: A case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **69**: 859-61, 2021
- 8) Kainuma S, Miyagawa S, Toda K, et al: Long-term outcomes of autologous skeletal myoblast cell-sheet transplantation for end-stage ischemic cardiomyopathy. *Mol Ther* **29**: 1425-38, 2021
- 9) Miyagawa S, Kawamura T, Ito E, et al: Evaluation of the Efficacy and Safety of a Clinical Grade Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Patch: A Pre-Clinical Study. *bioRxiv*, 2021
- 10) Miyagawa S, Mizoguchi H, Fukushima S, et al: New regional drug delivery system by direct epicardial placement of slow-release prostacyclin agonist promise therapeutic angiogenesis in a porcine chronic myocardial infarction. *J Artif Organs* **24**: 465-72, 2021
- 11) Takeda M, Miyagawa S, Ito E, et al: Development of a drug screening system using three-dimensional cardiac tissues containing multiple cell types. *Sci Rep* **11**: 5654, 2021