

肝臓が産生する多様な脂質メディエータによる心筋再生組織の拍動能向上に関する研究

*¹山形大学大学院理工学研究科化学・バイオ工学専攻, *²東海学園大学健康栄養学部,

*³山形大学大学院理工学研究科機械システム工学専攻

佐藤 大介*¹, 仁科 淳良*², 馮 忠剛*³

Daisuke SATO, Atsuyoshi NISHINA, Zhonggang FENG



1. 目的

本研究は、特に多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 代謝の見地から培地の組成を検討することで心筋細胞の機能発現を制御し、培養心筋組織の拍動力向上に資する培養環境を構築することを通じて、心臓の再生医療に貢献することを目的としている。

世界の死因第1位である虚血性心疾患では、重篤な場合は心筋が壊死し、心機能の著しい低下へと至る。重症心不全に対応する手段として、最終的には心臓移植が考慮されるものの、ドナー不足という厳しい現実が立ちだかる。これに代わる再生医学的アプローチとして、最近細胞シート移植が提唱され、大学や企業の主導で盛んに開発が進められている。しかしながら、現在移植が検討されているシート状組織がもたらす心機能の回復に対して、移植組織自体の拍動収縮力の寄与は小さい¹⁾。

培養系で構築される心筋組織の力学的特性が *in vivo* 組織に劣る一因として、*in vivo* 組織と *in vitro* 細胞の両者に供給されるエネルギー基質や、生理活性物質の差異が考えられる。生体内のあらゆる細胞は、糖のみならず脂質も利用することで恒常性を維持している。脂質の最も基本的な構成要素である脂肪酸は、二重結合の数によって飽和、一価不飽和およびPUFAに大別されるが、特にPUFAおよびその代謝物はそれら自体が生理活性を有し、細胞の分化、増および代謝調節において重要な役割を果たす、脂質メディエータとして知られている。しかしながら、細胞培養に用いられてきた一般的な培地には、脂肪酸等の脂溶性物

質はほとんど含まれていない。すなわち、培地中の脂質組成を考慮することで、培養細胞がこれまでにない生理的特性を獲得する可能性がある。

PUFA はシトクロム P450 (CYP) 等の代謝酵素によって代謝されるが、CYPはバラエティに富んだ代謝物を産生する一方で、これらは肝臓に多く発現する代謝酵素であるがゆえに、心筋細胞ではPUFA代謝物の産生が限定的である²⁾。我々はこれまでに、代表的なPUFAであるドコサヘキサエン酸 (DHA) およびアラキドン酸 (AA)、さらにはこれらのCYP代謝物が培養心筋細胞の拍動収縮能向上に寄与しうる可能性について報告してきた^{3), 4)}。したがって、PUFAおよびその代謝物の供給を考慮することは、細胞培養の機能発現にとって極めて重要である (図1)。

2. 方法

CYPによってDHAまたはAAが代謝された場合、複数種のエポキシ化代謝物および水酸化代謝物をそれぞれ生じるため、本研究では、培養心筋細胞で不足していると考えられる脂肪酸代謝能力を考慮して、PUFA代謝物を産生する肝細胞とその供給を受ける心筋組織の共培養系を構築する。

具体的な方法論として、本研究では、オンチップポンプ型生体模倣システム (MPS) を用いる。このMPS中でヒト肝癌由来細胞株であるHepG2細胞およびヒトiPS細胞 (人工多能性幹細胞) 由来心筋組織を共培養し、スターラ式ポンプが2つのウェル間を結ぶマイクロ流路を介して培地を循環させることで、肝細胞が産生するPUFA代謝物を心筋細胞へ供給する (図2)。このシステムによって心筋組織を培養し、拍動収縮力評価ならびにメタボロミクスの手法による循環培地中の脂質メディエータ分析を通じて、添加物質の最適化を図る。

■ 著者連絡先

山形大学大学院理工学研究科
(〒992-8510 山形県米沢市城南4-3-16)
E-mail. d_sato@yz.yamagata-u.ac.jp

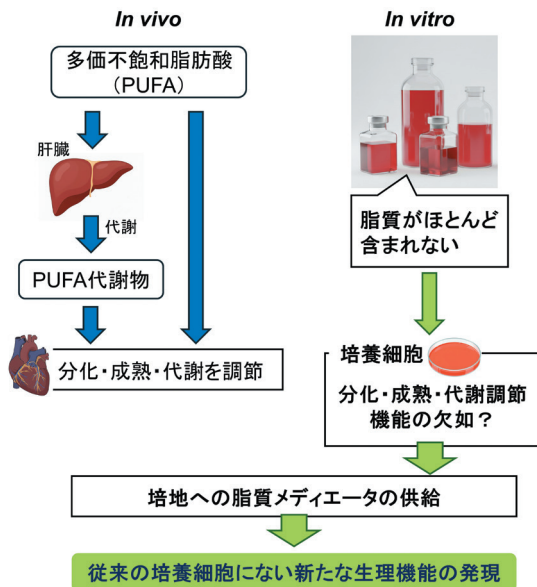


図1 培養細胞におけるPUFAの重要性

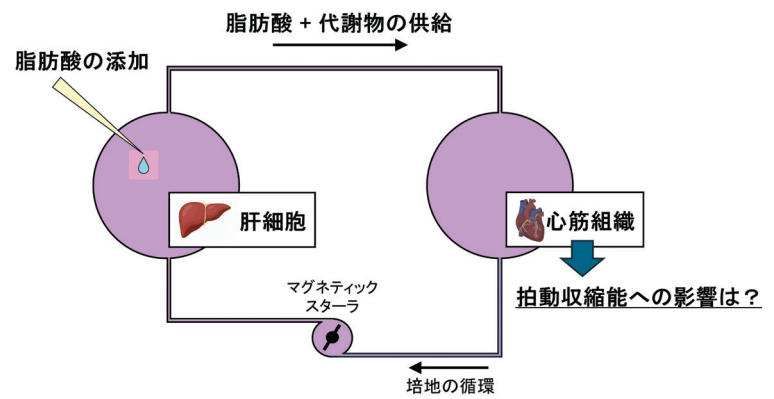


図2 肝細胞-心筋組織共培養系のイメージ

3. まとめ

本研究によって培地中の脂質メディエータ組成の重要性について明らかにすることで、心筋の再生医療に対し、より有用な手法を提案できる可能性がある。ただし、*in vivo* 組織と培養細胞との機能の乖離については、心筋細胞以外の細胞においても広く指摘されており、培養環境において適切な因子を供給することで、移植医療以外の分野でも諸問題の解決へと至ることも期待される。

4. 独創性

本研究は培養心筋細胞の機能向上に資する培養環境の最適化に関する萌芽的研究である。*In vivo*での組織・器官は糖と脂質の両方を利用しているにもかかわらず、そうした脂質代謝を取り巻く生命現象を組織工学的手法に取り入れた例はほとんどない。

謝辞

このたび2025年度Yoshimi Memorial T.M.P. Grantに採択いただきましたこと、光栄の極みでございます。株式会社東海メディカルプロダクツ様ならびに審査にかかわっていただきました諸先生方に御礼申し上げます。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文献

- 1) Torigata K, Matsuura R, Nagatomo F, et al: Human iPSC cardiomyocyte patch transplantation modifies extracellular matrix and fibroblast behavior after myocardial infarction. *iScience* **29**: 115341, 2026
- 2) Chaudhary KR, Batchu SN, Seubert JM: Cytochrome P450 enzymes and the heart. *IUBMB Life* **61**: 954-60, 2009
- 3) Yano M, Umehara Y, Kudo T, et al: Effects of docosahexaenoic acid or arachidonic acid supplementation on gene expression and contractile force of rat cardiomyocytes in primary culture. *BIOCELL* **45**: 1213-29, 2021
- 4) Kawakami H, Sato D, Sazuka M, et al: Cytochrome P450-derived metabolites of docosahexaenoic acid or arachidonic acid enhance contractility of cultured rat cardiomyocytes: a pilot study. *J Artif Organs* **29**: 25, 2026