

けた。

お忙しい中ご講演いただいた浅原先生、渡部先生ならびに参加者各位に深謝いたします。

血管新生療法による慢性虚血肢の治療経験

(東京医科大学外科学第二講座)

渡部 芳子

慢性虚血肢に対する血管新生療法に関して、現在日本で行われている方法は細胞治療と遺伝子治療とに大別される。当科では、現在2つの方法を扱っている。

ひとつは細胞治療で、G-CSFを投与し増加させた末梢血中CD34陽性細胞(血管内皮前駆細胞)をアフレーシスで採取し、虚血患部に筋肉注射する方法である。対象は閉塞性動脈硬化症(ASO)および閉塞性血栓性血管炎(TAO)で、従来の治療法で改善しないFontaine 3度以上の症例としている。現在までに2例を経験し、いずれも臨床所見および血管撮影とAnkle-Brachial Pressure Index (ABI)の改善を認めている。自己の細胞を用いた治療なので、感染や拒絶の副作用を回避できる。問題点としては、G-CSF投与および血管新生による副作用の可能性が高い症例(血栓症、脾破裂、悪性新生物、糖尿病性網膜症など)を除外するとASO症例には適応が厳しいこと、および客観的かつ定量的な治療効果の確認手段に乏しいことである。

もうひとつの手段は遺伝子治療で、肝細胞増殖因子(HGF)プラスミドを患部に筋肉注射する方法である。対象はFontaine 3度以上のASOとされ、現在1例に施行し、足部潰瘍の改善が得られている。本法はG-CSFの副作用やアフレーシスの煩雑さがなく、現在は治験であるために、患部の血圧、重症度、他治療の制限など、厳しい適応基準が設けられている。細胞治療と同様に効果の確認手段が問題であるとともに、ベクターに由来する感染の危険が問われている。

どちらの方法も有効性が高い治療法として期待でき、今後安全性が確認され適応範囲が拡大することが望まれる。

幹細胞生物学の血管医学への応用

(東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学、
先端医療センター再生医療研究部理化学研究所
発生・再生総合科学研究センター
幹細胞医療応用研究チーム)
浅原 孝之

脈管発生と血管新生

血管形成には脈管発生 (Vasculogenesis)・血管新生 (Angiogenesis) という二つのプロセスが関与する。

脈管発生は、血管内皮前駆細胞が目的部位に直接進入、分化することで原始的な血管が形成される過程で、以前は胎生期のみにもみられると考えられていた。

一方、血管新生は、既存の血管がサイトカインにより物理的変化を引き起こし、血管リモデリング促進を行い、新しい血管を形成する過程で、成人でもみられることがわかってきた。

血管前駆細胞 (Endothelial progenitor cell, EPC) の発見

浅原らはVEGF遺伝子導入プラスミドを用いた下肢虚血疾患の遺伝子治療を行っているうちに、損傷された血管の再内皮化がVEGFにより促進されることをみつけた。これを電顕にて観察すると損傷した血管内皮細胞上に3日後には血球系細胞が島状に集まっていることがわかった。この現象から血球系細胞が集まり血管内皮細胞に分化する、すなわち末梢血中にEPCが存在し血管修復を行っているのではないかと考えた。そして1997年、ついにFACSを用いて成体末梢血よりCD34陽性細胞の単離に成功した。これがEPCの発見である。このことは脈管発生が胎生期だけでなく成体においても存在することを明らかにした。

EPCを利用した血管再生医療

そこでEPCを虚血部位へ移植した結果、新生血管が認められ、動物モデルでの治療効果が実証された。

主な方法としては、骨髄単核球移植療法 (Total bone marrow mononuclear cell transplantation) と G-CSF 投与により誘導された血中 EPC (CD34 陽性細胞) を移植する方法 (*In vivo* expanded EPC transplantation using G-CSF mobilization) である。前者は操作が簡単で経済的であるが、過度の炎症、石灰化、繊維化などを起こす場合がある。後者はより治療効果が高く、合併症も少ないが、操作は煩雑で費用がかかる。実際に後者を用いた臨床試験 Phase I/II が 2002 年より神戸先端医療センターでも開始されており、下肢虚