

特別講演

企画 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター,

後援 埼玉医科大学 医学研究センター 卒後教育委員会

平成21年5月8日 於 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 6階 会議室

脳卒中に対する再生医療とその未来

田口 明彦

(国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 脳循環研究室)

田口先生の臨床および研究の対象は虚血性疾患群である。これらは先天的・後天的な要因にて血管が閉塞し、支配領域の虚血により組織が壊死を起こすことで発症する共通メカニズムを持つ。また内科医としてのご自身の臨床経験から、これらの患者は、発症後の経過にかなりの個体差を呈することに気づかれた。そこで、「全身の血管新生の活性が、これら疾患群の予後と深く関わるだろう」との仮説の基、以降の臨床研究にのぞまれた。

我々の新生血管のもととなる細胞は、骨髄中にある骨髄・造血系幹細胞である、とする当時最新の知見に基づいて、先生はこれら患者の血液中にあるCD34陽性細胞(=血管の幹細胞を含む)を定量され、それと様々な虚血性疾患群の病態・予後との関連を調べられた。

その結果、i)脳卒中患者においては、血中CD34陽性細胞が高いと、再発が少なく、また慢性的には認知機能障害の程度も軽く、進行も緩やかであること、ii)糖尿病性腎障害においてもその進行とCD34細胞数に負の相関があり、このことが透析患者においても同様に観察されること、iii)もやもや病患者に見られる新生血管である「もやもや血管」形成とも相関があることが明確に示された。このように、幅広い虚血性疾患群において、新生血管形成の活性が、その病態の進行と密接に関連することがわかってきた。

そこで次に、これらの知見をもとに、実際に患者への治療に活かすことに取り組まれた。動脈の炎症性閉塞が主な病態の原因であるBuerger病患者に対して、その指における難治性虚血性潰瘍を治療する目的で、CD34細胞のソースとして患者本人の腸骨より骨髄単核球細胞を採取し、それを病変部周辺に筋注した。その結果、その後1ヶ月で潰瘍は消退し、その患者さんは疼痛も覚えられることなく、その後少なくとも2年

間もの長期にわたって治療効果が確認された。このように、1度の治療にてその効果が持続する点は、虚血性疾患に特有なものだと先生はお考えで、血管新生にて組織環境を「動的に」整える効果が大きいと話された。

これらの経験から、新生血管活性を虚血性疾患の「予防」に使うことを思いつかれ、まずは脳卒中自然発生ラットモデルを用いた実験が行われた。このラットは、長期間飼育することで、ほとんどのものが脳卒中にて死亡するものであるが、これら老齢ラットに、同じ種の若いラットから骨髄細胞を採取し、静注したところ、通常は63%で死亡する本ラットがわずかに27%しか死ななくなった。また、ここで興味深いのは、若いラット由来の骨髄細胞由来の細胞が、老齢ラット中に5%しか認められない点である。このような低いキメラ率でも治療効果が認められるのである。脳の栄養血管は、総頸動脈系のものに加えて、脳表面から入るleptomeningeal系が知られている。このleptomeningeal系血管は、老化とともに退縮することが知られているが、骨髄細胞移植例では、これらの毛細血管がうまく保存されていることから、これらが脳卒中巣拡大を防いだのだと考えられた。

ここまでの知見より、田口先生は、老化は主に血管から起こると考えられ、ご専門の脳梗塞に対する細胞移植の治療ターゲットを「血管」とすると決断された。その当時の状況として、細胞治療先進国アメリカでは、脳卒中に対して、死滅した神経細胞を置き換える目的で神経幹細胞移植が積極的に進めていたが、どれもうまく治療効果が認められていなかった。そこで前臨床的研究として、動物モデルにてご自身の「血管治療説」を裏付ける研究に取り組まれる。まずは、マウスを用いて、それまでとは一線を画する大脳皮質特異的「定量的脳梗塞モデル」の確立に尽力され、ご本人の

弁をお借りすると、「それがそれ以降の研究成果の信頼性に随分と貢献した」とのことである。

このモデルマウスを用いて、骨髓単核球細胞を移植すると、病変巣周囲における血管新生が著明に亢進され、血流が改善し、行動学実験などからも機能回復に著効を示した。脳虚血に伴って、脳内の内因性幹細胞が増殖することは以前から知られていたが、通常これらは神経細胞としてうまく生着しないことが知られていた。ところが、骨髓細胞を移植しておく、有意にこれら神経幹細胞由来の新生神経細胞の出現・生着が認められた。また、この際、血管新生をエンドスタチンにて抑制すると、骨髓細胞移植の効果は消失した。このように動物実験では、骨髓移植は脳卒中の予後に大変良い効果をもたらすことが実証された。

ではヒトではどうか？国立循環器病センターの病理部と連携し、脳卒中で亡くなられた患者さんの脳組織を調べたところ、血管新生とそれに伴う新生神経細胞の出現が、マウスなどの動物実験で見られたタイミングと良く符合することがわかった。そこで、まずは、骨髓細胞に変わるCD34陽性細胞の供給のために、内

因性の血球増殖による方法を模索するため、動物実験にて骨髓・造血幹細胞を増殖することが知られているG-CSFを投与した。その結果は、予想に反して脳の萎縮を呈した。その後の解析で明らかになったことでは、この増殖因子の投与では、随伴して顆粒球の増生が見られるため、免疫系からの副作用が見られた。そこで、血液内科の専門医などとの共同体制をまずは確立し、サルを用いたトランスレーショナルリサーチを行った。その結果、骨髓の単核球を分離し移植したところ、予想された脳梗塞巣の縮小と行動機能回復の改善傾向が再現された。また懸念されていた肺での移植細胞の集積や、血管新生に伴う恐れのある脳内出血なども見られず、十分安全であろうことが示された。

現在、これらの研究成果をもとに、厚生労働省への認可を経て、国立循環器病センターにおいて田口先生をリーダーとした治療チームを策定し、実際の患者における6+6症例の治療をスタートするため、患者を募集中であるとのことである。

(文責 奥田晶彦)