

特別講演

主催 埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科 ・ 後援 埼玉医科大学卒業教育委員会
平成15年8月29日 於 埼玉医科大学総合医療センター小講堂

自家骨髄幹細胞を用いた血管新生療法

Results of Autologous Bone Marrow Cells Implantation (BMI) for Hindlimb and Ischemic Myocardium

今村 洋二¹⁾, 松原 弘明²⁾, 神畠 宏²⁾

(¹⁾ 関西医科大学胸部心臓血管外科, (²⁾ 関西医科大学第二内科・心臓血管病センター)

従来, 成人における血管新生 angiogenesis は既存の血管内皮細胞の増殖によると考えられており, Isnerらの VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 遺伝子治療 (Lancet, 1996) は, その概念に基づいた血管新生療法の幕開けとなった. しかし, その後, 末梢血液中や骨髄中に, 血管内皮細胞に分化しうる内皮前駆細胞 (EPC, Endothelial Progenitor Cell) が存在することが明らかにされ, 成人の血管新生においても, 胎児期と同様な, 血管発生 vasculogenesis 機序による血管新生が認められると考えられるようになってきた.

骨髄細胞には心筋細胞, 血管内皮細胞などの心血管系を構築する細胞の幹細胞が含まれている. また, 骨髄細胞自体からも血管新生因子である VEGF, bFGFなどを分泌することが明らかとなった.

家兎に虚血肢を作製し, 骨髄細胞から幹細胞を含む単核球分画を単離移植すると, 毛細血管が増生し血行再建, 機能改善が認められた. また, 家畜豚の冠動脈を結紮し虚血心を作製し, 同様に骨髄細胞から幹細胞を含む単核球分画を単離移植したところ, 毛細血管が増生し血行再建, 心機能改善が認められた.

以上の結果をふまえ, 倫理委員会の承諾を得, 自家骨髄幹細胞を用いた血管新生療法の臨床応用を開始した. ヒト虚血肢 (ASO, Burger 病) に対して約

10億個の自家骨髄単核球細胞を筋肉内40箇所に分割筋注した. 平成12年6月より平成14年2月までに No-option (外科的, 内科的治療によっても血行再建の認められない治療抵抗性の例) 患者45人の虚血下肢に対して, 自家骨髄幹細胞移植を randomised, double-blind にて実施した. 31人で下肢の血圧が1ヶ月後には10 mmHg以上上昇し, トレッドミル歩行距離は約2.9倍以上増加し, 下肢の疼痛は45人中39人で消失した. 下肢潰瘍は31人中27人で完全に治癒した (Lancet, 2002). 平成13年12月より現在までに CABG 術後の難治性狭心症患者に対し開胸下自家骨髄幹細胞移植を2例行い, 狭心痛の著明な改善 (CCS class IVからI), 心筋虚血部の壁運動の改善 (シンチ, エコー, NOGA 解析), 心機能改善 (LVG: EF 43%から52%) が認められた. ただし, 血管造影では側副血行路の増生は明確ではない. 不整脈の発現は1年間みられていない. 現在, NOGA 三次元解析により冬眠心筋を同定し, カテーテルをもちいた細胞移植の臨床応用を試行中である. また, 血管新生のみではなく, 心筋細胞そのものの移植再生にむけ, 血管増殖因子を用いた遺伝子治療, ES細胞を用いた細胞移植, 骨格筋 myoblast を用いた治療や骨髄中の心筋幹細胞などを用いた新たな研究もなされている.