

## ● Information

日本循環器学会 第17回プレスセミナー (2016年2月5日・東京)

### 血管新生治療の現状と展望

司会 南野 徹 (新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学 教授)

脂肪吸引術は瘦身目的に世界中で施行され、脂肪組織は大量に廃棄されているが、皮下脂肪組織中には組織再生能力を有する脂肪組織由来幹細胞 (Adipose Derived Regenerative Cell : ADRC) が存在する。第17回プレスセミナーでは、名古屋大学大学院先端循環器治療学講座の柴田玲氏より、ADRCを用いた重症虚血肢に対する血管再生療法の開発について解説された。



### 脂肪が下肢切断を救う —脂肪組織を用いた血管病治療の最前線—

柴田 玲 *Rei Shibata*  
名古屋大学大学院医学系研究科先端循環器治療学講座 准教授

#### 脂肪組織由来幹細胞の臨床応用

皮下脂肪組織の間質血管細胞に、多分化能を有する脂肪組織由来幹細胞 (Adipose Derived Regenerative Cell : ADRC) が存在することが報告されている<sup>1)</sup>。ADRCは、麻酔下に皮下脂肪組織から大量に採取でき、採取後2時間程度で分離、調整が可能である。ADRCを用いたヒトへの臨床応用では、患者の負担が少なく細胞数を十分に確保でき、簡便に細胞調整が可能で、自己細胞移植のため安全性が高く、すでに乳房

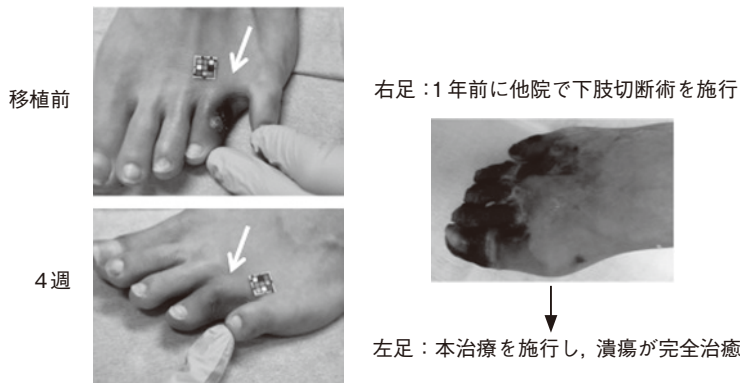
再建、尿失禁の治療に用いられている(表1)。

#### 脂肪組織由来幹細胞移植による 血管新生療法の開発

われわれはADRCの組織再生能力に着目し、マウス下肢虚血モデルにADRCを移植したところ、虚血部の血管新生が増強し<sup>2)</sup>、ウサギ下肢虚血モデルでもADRC移植により虚血部で血管新生が誘導されることを報告した<sup>3)</sup>。さらに、ブタを用いた検討でADRC移植の安全性が確認された。

表1 臨床応用における脂肪組織由来幹細胞としての優位性

- 麻酔下に皮下脂肪組織から大量摂取可能→有用・低侵襲  
患者の負担が少なく細胞数が十分確保できる
- 自己細胞であることから培養も原則不要である→安全・安心
- 皮下脂肪から2時間程度で分離および調整可能→迅速  
突発的な疾患にも対応可能。早期の使用が可能。細胞バンク等不要。
- 細胞調整が簡便→簡便・安定性  
治療法として普及しやすい。費用面での優位性。特殊基幹施設も不要。
- 他疾患ではすでに臨床応用されている細胞→実績  
乳房再建、術後尿失禁の治療



	術前	1週	2週	1ヵ月
安静時疼痛	3/10	2-3/10	1/10	0/10
潰瘍サイズ	18 mm×13 mm	8 mm×6 mm	8 mm×4 mm	—

図1 全身性エリトマトーデスに伴う下肢難治性潰瘍(37歳, 女性)

下肢難治性潰瘍の治療として経口薬や外用薬による薬物療法が行われているが、治療抵抗性を示す重症例が存在する。重症例では、疼痛や壊死により歩行困難となり、下肢切断に至る場合もあり、QOLは著しく低下する。

われわれは、前述の基礎研究からADRC移植による血管新生療法の開発を試み、臨床応用を目指している。現在、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会による重症虚血肢に対する血管新生療法の承認を得た後、「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」で実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断され、2012年8月24日に厚生労働大臣から承認を得て、臨床研究を開始した。

### 脂肪組織由来幹細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法

われわれが開発したADRCを用いた血管新生療法では、麻酔下に患者の皮下脂肪から脂肪組織を約300 mL採取し、細胞遠心分離器(Cytori Therapeutic Inc.)でADRC(約 $1 \times 10^8$ 個)を2時間分離・調整する。この分離・調整したADRC 10 mLを筋注法で患部に移植する。脂肪組織採取から移植まで約3～4時間である。

現在までに4例に本療法を行っており、いずれの症例も疼痛の軽減および潰瘍サイズの縮小または治癒、6分間歩行距離の延長、血管造影での血流改善が認められ、患肢の切断を免れている。以下に症例を呈示する。

#### 【症例1】64歳, 女性, 強皮症に伴う下肢難治性潰瘍

強皮症により手指の血流が著明に悪化し、夜間疼痛のため鎮痛薬と睡眠薬を服用しても管理困難で不眠を訴えていた。本療法により、移植翌日から疼痛は消失し、安定した睡眠が得られ、移植後24週にはレーザードップラー血流画像や血管造影で血流改善を示唆する所見が認められた。

#### 【症例2】65歳, 女性, 強皮症, 閉塞性動脈硬化症に伴う下肢難治性潰瘍

患部は壊死を起こし、骨が露出し、疼痛のため歩行困難であった。移植後24週には患部表面が皮膚で覆われ、潰瘍は消失した。退院後、疼痛は軽減し、普通に歩行ができるようになり、仕事を開始した。

#### 【症例3】49歳, 男性, バージャー病に伴う下肢難治性潰瘍

患肢小指の皮膚が壊死していたが、移植後4

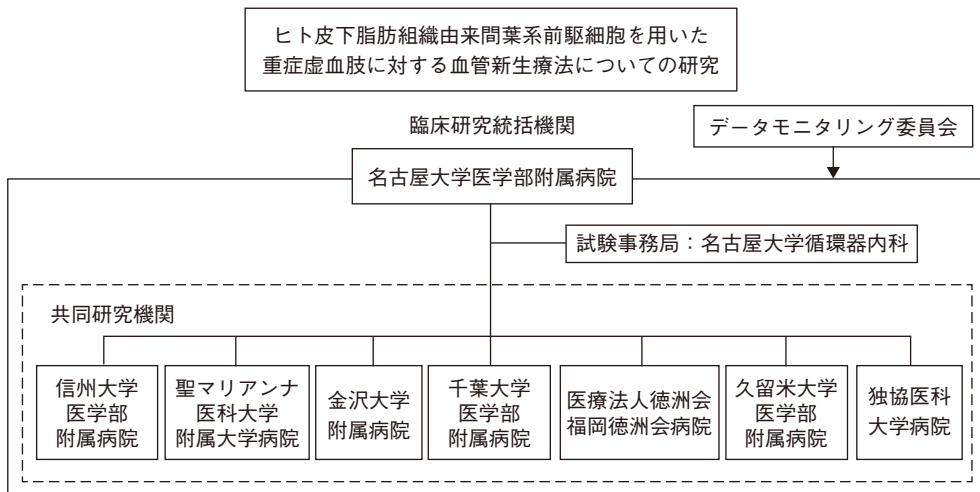


図2 多施設共同臨床研究の体制

週には潰瘍が完全治癒し、血管造影で血流増加が認められ、社会復帰した。

【症例4】37歳，女性，全身性エリテマトーデスに伴う下肢難治性潰瘍

他院で右下肢切断術を施行した後，左下肢の難治性潰瘍で来院した。疼痛のため歩行困難で，車いす生活を余儀なくされていた。本治療により疼痛が軽減，消失し，移植4週後には潰瘍が完全治癒した(図1)。

### 多施設共同臨床研究

現在，本療法は，「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(再生医療新法)に基づき，国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

(AMED)の再生医療実用化研究事業として，臨床導入に向け準備を進めている。2016年4月から「ヒト皮下脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法」の多施設共同臨床研究を名古屋大学医学部附属病院を中心に開始する(図2)。重症末梢動脈疾患に対して，本療法が下肢切断前の選択肢の一つとして広く普及することを期待している。

### 文 献

- 1) Zuk PA, et al. Tissue Eng 2001;7:211-28.
- 2) Kondo K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29:61-6.
- 3) Hao C, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014;307: H869-79.

### 質疑応答

講演後に活発な質疑応答が行われたので，その一部を紹介する。

—ADRC移植によりどのようなメカニズムで潰瘍が治癒するのでしょうか。

柴田 移植したADRCが血管に分化するのは一部です。ADRCを移植すると，血管新生誘導因子のVEGF(血管内皮増殖因子)などが放出され虚血骨格筋の血管新生を増強しますが，それだ

けではなく，抗炎症作用を有するサイトカインも放出されて疼痛を軽減すると考えています。ADRC移植後には，まず疼痛が軽減，消失し，続いて血管新生増強効果が認められることから，潰瘍を治癒する機序として，血管新生増強効果と抗炎症作用が相乗的に働いている可能性が示唆されます。

—日本以外でもADRCを用いた再生療法が行わ

れていますか。

**柴田** 海外では心筋梗塞などで行われています。また、豊胸手術でADRCを用いると、血流が増加することが知られています。ADRCをヒトの重症虚血肢に臨床応用したのは日本が最初だと思いますが、海外でも研究が開始されているようです。

——本療法の適応はどのような疾患になるのでしょうか。

**柴田** 外科的治療が可能な場合は血行再建術を行います。血行を再建しても治療抵抗性を示す重症例や、血行再建が困難な症例が本療法の適応となると考えています。実際にこれまでの治療では、潰瘍や症状が改善しなかったバージャー病や膠原病、閉塞性動脈硬化症の症例で効果が認められています。

ただ、本療法が広く認知されていないため、下肢に潰瘍ができた患者さんは皮膚科や外科などを受診することが多く、循環器内科を受診することはほとんどありません。現在、われわれは医療関係者に本療法を知っていただくために、皮膚科、膠原病内科、外科などと連携して広報活動を行っています。今後症例を集積して、本療法の有効性や適応範囲を明らかにしてい

たいと考えています。

——治療効果はどれくらい続きますか。

**柴田** 現在までに4例に実施していますが、術後に有害事象の発生はなく、1例目は3年以上経過しても再発していません。

——移植後、組織が再生されるまでどのような感染症対策がとられていますか。

**柴田** 潰瘍の大きさや患部によって感染症対策は異なりますので、個々に対応します。本療法を実施する際は、入院していただき、術後管理は血管外科、形成外科、皮膚科と連携して毎日創部を診察して感染症対策をしています。また、退院後の生活も見据えて、入院中に患者さんにフットケア教育も行っています。

——今後、本療法をどのような方向に進めていこうとお考えですか。

**柴田** 5年間の多施設共同臨床研究で本療法の有効性と安全性を確認して、保険適応を取得することを目指しています。すでに排尿障害の治療ではADRC移植による治験が始まっています。本療法が下肢切断前の治療選択肢の一つとなるように研究を進めていきたいと考えています。



## 脂肪組織を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法への期待

司会：南野 徹

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学 教授

患者さんの体細胞由来の幹細胞を用いた再生治療が、コストや免疫の観点から再び注目されています。今回、名古屋大学の柴田玲氏より紹介された「脂肪組織を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法」は、多施設共同臨床研究が始まり、将来広く普及していく可能性があると考えられます。

下肢難治性潰瘍では、疼痛がエンドポイントになります。激しい痛みが続くと、歩行困難からQOLは著しく低下し、痛みから逃れるために下肢切断を選択する場合があります。重症虚血肢に対する治療目標の一つは、下肢切断前に疼痛を軽減・消失させることですので、ADRCを用いた血管新生療法は今後治療の選択肢として期待されます。