

Ⅲ 将来：臓器移植法の理念



思想のない臓器移植法？

- 脳死臓器移植を可能にするための限定された法律
- 「いのちの贈り物」
- 「オール・ジャパンでフェア、ベスト、オープンな移植医療を」（日本移植学会）
- 「一点の曇りもない臓器移植を」（厚生省＜当時＞）
- 臓器移植を日本に定着させるために、マニュアルに忠実に。

臓器移植法の改正、その将来

- 生体臓器移植の規制
- 組織移植、組織バンク
- 再生医療のひとつとしての位置づけ
- 医療と研究、厚労省と文科省の総合的検討
- どのような法改正がなされるかに関わらず、再生医療・研究の全体の中で考えなければならない。
- 生命倫理一般の問題。“倫理的に問題がある”で止まってしまうべきではない。

(1) 生と死の意味

- 生と死、生体と死体とは、法的・倫理的に隔絶したもの。
- 生者の権利と死者の権利。
- 生体臓器移植と死体臓器移植。
- 脳死の議論は原点に戻らなければならない。
- 「人の生命」とは何か。「生命の萌芽」とは何か。
- 受精胚
- 配偶子
- 分化能と生命

(2) 生体・死体に関する権利

- 医療・研究が生体、死体に影響を及ぼすとき、それが関係する人の権利の内容を明らかにし、その保護のための制度を作る。
- 生体臓器移植の規制。
- 死体臓器移植の承諾権者。

(3) ヒト由来物質の倫理的意味

- 臓器、組織、細胞、アクティブなヒト由来物質、その他。
- 「人体部品論」？
- 誰が権利者で、それはどのような権利か。

(4) 個人情報の保護

- 個人情報はなぜ保護されなければならないか。
- 個人情報の範囲
- 同意に基づかない使用
- 目的外使用
- 他人への提供
- 医療・研究の必要性によるtraceabilityの要請。

(5) 政策決定のシステム

- 立法かガイドラインか
- 脳死判定と法律、省令、ガイドライン、マニュアル
- 委員会・審議会による医療者・研究者と行政との合意、パブリック・コメント
- 生命倫理における民主主義と「社会的合意論」

ご許聴有り難う御座いました。

NHKクローズアップ現代

WHO スイス ジュネーブ会議
2009年1月24日

‘自給自足’の呼びかけ

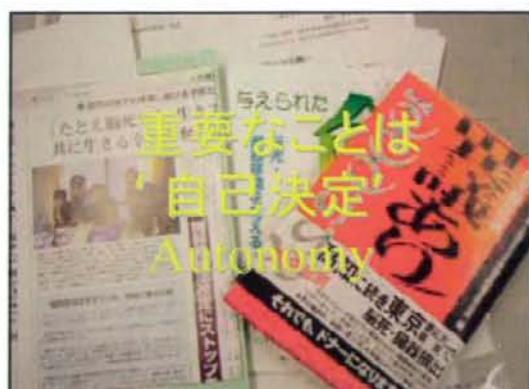


THE STEERING COMMITTEE

(32 members)

| | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Mario Abud-Filho, Brazil | Eiji Kobayashi, Japan |
| Mustafa Al-Mousawi, Kuwait | Norbert Lemeire, Belgium |
| Ali Abdulkareem Alobaidli, UAE | Adeera Levin, Canada |
| Mona Alrukhami, UAE | Mahamane K. Maiga, Mali |
| Alireza Bagheri, Canada | Dominique Martin, Australia |
| Mohamed Adel Bakr, Egypt | Marwan Masri, Lebanon |
| Antoine Barbari, Lebanon | Saraladevi Naicker, South Africa |
| Alexander Capron, WHO | Luc Noel, WHO |
| Jeremy R. Chapman, Australia | S. Adibul Hasan Rizvi, Pakistan |
| William Couser, USA | Bernardo Rodriguez-Iturbe, Venezuela |
| Gabriel Danovitch, USA | Mohamed H. Sayegh, USA |
| Leonardo De Castro, Philippines | Faisal A. Shaheen, Saudi Arabia |
| Francis L. Delmonico, TTS | Antoine Stephan, Lebanon |
| Iraj Fazel, Iran | Annika Tibell, Sweden |
| Mehmet A. Haberal, Turkey | Matthew Kwok-Lung Tong, Hong-Kong |
| Vivekanand Jha, India | A. Vathsala, Singapore |





第3回ポストIstanbul 会議

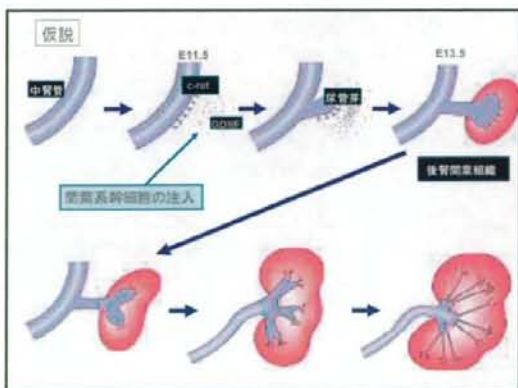
2009年6月27日、イスタンブール 予定

班会議での報告は
時間の関係で

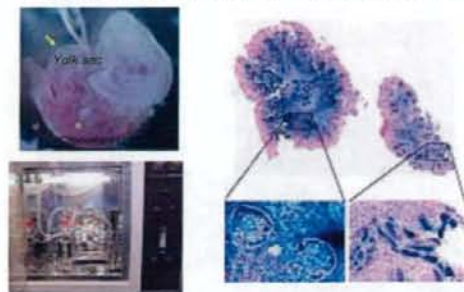
TBSワールド・ビジネス・サテライト

移植可能な臓器再生

スカフォード(足場)と増殖因子をブタに求める?

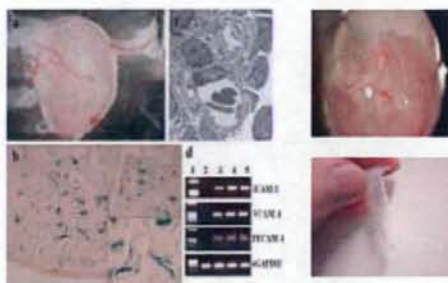


ヒトのMSCをラットの腎臓原基の注入して発育させる

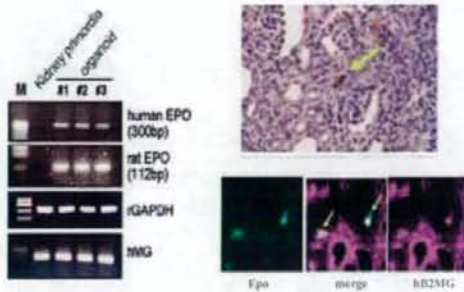


(Yokoo T, et al. J Am Soc Nephrol 2006)

ラットの体内でヒトの尿が産出された



ラットの体の中でヒトのエリスロポエチンが作られた



(Yokoo T, et al. Transplantation 2008)



世界の真髄を探せ **PHARMASIBS** spring point

Discover a new world through our Spring Point

Meet at our Spring Point

Meet at our Spring Point



Licensing Opportunity **XIMEREX**

The Ximerex Solution

Immune regulatory cells from pig enter

Human cells

Pig

Mouse

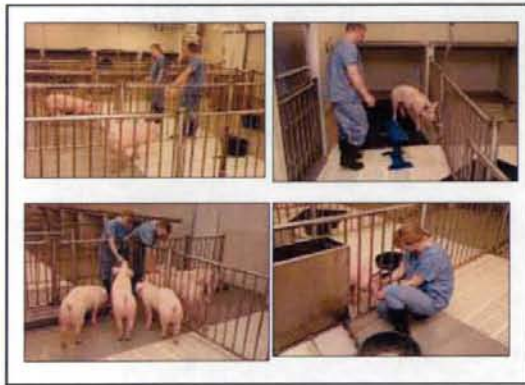
Ximerex

Immune regulatory cells from pig enter

アメリカの状況

NSRRC
National Swine Resource & Research Center

- Alpha-gal KO and hDAF
- GFP
 - Chicken Beta Actin
 - CMV
- CFTR model
- Yucatan
- NIH mini CC
- Wild-type Large White



ドイツの状況 **The German Pig Clinic (GPC)**

New facility for experimental pig research
(will be finished in summer 2010)

Investment of € 5 Mio by the Bavarian Government

GFPブタ **ピンクブタ**

Islets **Hepatic stellate** **Bone Marrow Cells**

antipigchick

(Kawarazaki, et al. Shizuoka) (Nagashima, et al. Meiji Univ)

私立大学戦略的拠点形成支援事業
(旧、学術フロンティア)
「大型動物(ミニブタ)を用いた先進的医療技術実用化」
平成20年度 選定 (5年計画)



再生医療向け
大型動物の実験施設

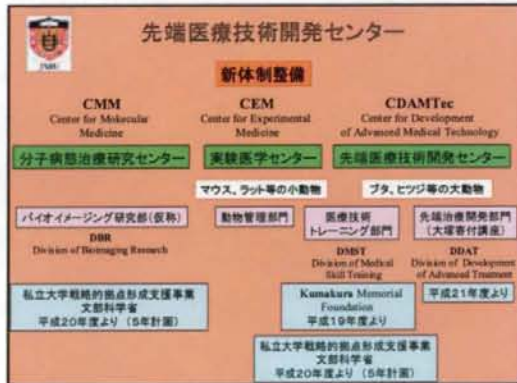
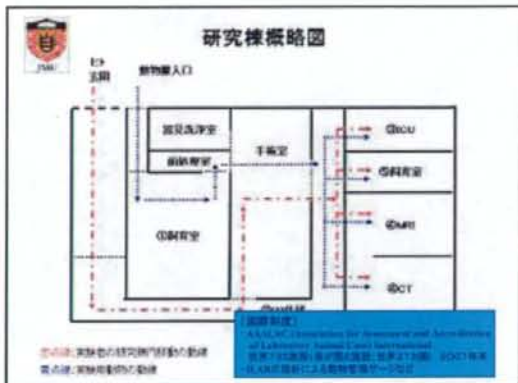
自治医科大学 施設整備を研究
〒277-8581 千葉県市川市八幡町1-1-1
TEL: 0476-221-2121 FAX: 0476-221-2122
E-mail: info@amau.ac.jp

掲載日 2008年12月1日 日経産業新聞

新ピッグセンターの概要

今回の大動物(ブタ等)専用研究棟の落成・実験動物センターに合った高度な飼育管理システム

- ①微生物コントロールしたミニブタの飼育管理
- ②遺伝子改変動物や動物(TO)を用いた実験への対応可能な2階実験棟
- ③高度技術管理(OCU)
- ④産産能性検査の充実(IMR, OTスキャン、外科用X線検査)
- ⑤多様性の育成飼育室(イス、ヒツジなど)

2009年度の計画

- 医学生の意識調査を入れる

ドミノ肝移植と病腎移植の違い

熊本大学 小児外科・移植外科
阿曾沼克弘、猪股裕紀洋



腎癌合併した腎グラフト移植のレポート

- Donor kidneys with small cell cancers: Can they be transplanted? (14 cases) *Transplantation Proceedings* 2005;37: 581-582
- Accidental transplantation of a kidney with a cystic renal cell carcinoma following living donation: management and 1 yr follow-up *Clin Transplantation* 2006; 20: 147-150
- Transplantation of a kidney with a renal cell carcinoma after living donation: A case report *Transplantation Proceedings* 2007; 39:1660-1661

↓
いずれも、腎移植のために摘出されたグラフト腎に偶発的に腎癌が発見され、それを切除しグラフトとして用いたというケース

日本における病腎移植

Last Resort for Renal Transplant Recipients, 'Restored Kidneys' from Living Donors/Patients

M. Mannami^a, R. Mannami^b, N. Mitsuhashi^c, M. Nishitani^d, Y. Tsutsumi^e, K. Nambu^a and S. Fujita^a

^a Department of Urology, Uwajima Tokushukai Hospital, Ehime, Japan
^b Department of Urology, Kure Kyosai Hospital, Hiroshima, Japan
^c Department of Urology, Kagawa Rosai Hospital, Kagawa, Japan
^d Department of Pathology, Fujita Health University, Aichi, Japan
^e Rokumeiyou Pathology Center, Hiroshima, Japan

American Journal of Transplantation 2008; 8: 811-818

ドミノ肝、病腎といった障害を持った臓器を移植して大丈夫か？

↓
レシピエントの安全性の議論

しかしその前に、、、

ドナーの安全性の確保が不可欠！

大きな相違点があり！

ドナーの相違

ドミノ肝移植のドナー

FAP
(家族性アミロイド
ポリニューロパチー)

病腎移植のドナー

胃細胞癌: 8
尿管癌: 8
腎動脈瘤: 6
重症ネフローゼ: 4 (8)
尿管狭窄: 4
Angiomyolipoma: 2
Cavernous angioma: 1
尿管壊死: 1
骨髄腎: 1
後腹膜慢性感染症: 1
腎膿瘍: 1
石灰化腎膿瘍: 1

American Journal of Transplantation 2008; 8: 811-818

ドミノ肝移植の背景

- FAP (家族性アミロイドポリニューロパシー) は放置すれば死に至る難病で、救命する手段は現在のところ肝移植しかない。
- FAP患者の肝移植時に抽出されるFAP肝は、異型TTRを産生する以外は全く正常な機能を持った臓器であるため、新たな移植のグラフトとして使用するドミノ移植が可能である。
- FAP患者の発病は一般的に20~30歳代以降であり、ドミノ患者がアミロイドーシスを発症するには10年以上かかるのではないかと予測された。
- ドミノ移植はドナー不足を解消する一助となりうる。

ドミノ肝移植の原則

FAP患者にとって不利とならないこと



通常の移植手術と変わらない
安全な肝摘出術の施行が大前提となる

ドミノ肝移植における通常の肝移植のレシピエント手術と違う点①

FAP肝の摘出法

FAP肝のViabilityを保つため、肝動脈と門脈の血流を摘出直前まで温存し、肝を愛護的に扱う。



技術的には容易



FAP患者に不利とならない肝摘出が可能

ドミノ肝移植における通常の肝移植のレシピエント手術と違う点②

FAP肝における肝門部切離



- 胆管・肝動脈・門脈の通常の移植での切離線
- ドミノ肝移植でのFAP肝採取
- 胆管・門脈
→左右分岐部直下で切断
→吻合に全く支障なし
- 肝動脈
→ドナー情報により中間の長さで切断
→吻合に全く支障なし

FAP患者に対しては、ドミノ移植をする場合でも、しない場合とほとんど変わらない全肝摘出、移植手術が施行できる。



病腎移植における、ドナーの病腎摘出



病腎移植のドナー (38人)

- 腎細胞癌: 8
- 尿管癌: 8
- 腎動脈瘤: 6
- 重症ネフローゼ: 4 (8)
- 尿管狭窄: 4
- Angiomyolipoma: 2
- Cavernous angioma: 1
- 尿管壊死: 1
- 骨盤腎: 1
- 後腹膜慢性感染症: 1
- 腎膿瘍: 1
- 石灰化腎嚢胞: 1

American Journal of Transplantation 2009; 9: 811-818

<手術適応について>

腎細胞癌

腫瘍が限局して径が<4.0cm(T1a), 4.0<<7.0cm(T1b)の場合

腎部分切除が第一選択の適応

8例全例が4.0cm以下の腫瘍であったが、全腎摘出術を施行

- ・家族が再発の危険を恐れ、長時間手術や複雑な手術手技を回避した
- ・多くの施設ではT1aの腫瘍に対しても全腎摘出が施行されている

腎細胞癌病腎ドナー

<手術法について>

腎細胞癌

腎臓を操作する術中においては、なるべく早期に腎血管処理をしなければならない

Gerotaの筋膜を開放し、十分な血管を確保した上で腎血管処理を最後に行う(生体腎移植のドレナージュの手法)

腎細胞癌病腎ドナー

<手術法について>

尿管癌

尿管癌は多中心発生、腎尿管を一塊として全摘除術するのが基本的治療。腫瘍の配布を避けるために術中に尿管は切断してはならない

尿管を切断し腎を抽出、移植のため選流、バックテーブルで腫瘍抽出閉鎖後、別な切開で下部尿管を抽出(記録より)

尿管癌病腎ドナー

病腎移植ドナー:尿管癌患者8名の記録

American Journal of Transplantation 2008; 8: 911-918

| | |
|------------|----|
| 手術後3年以内の死亡 | 3名 |
| 不明 | 2名 |
| 手術後5年以上生存 | 3名 |

術後5年生存率 3/6=50%

8名の尿管癌ステージ

| | |
|----------------------|----|
| ステージ pT _a | 3名 |
| ステージ pT ₁ | 1名 |
| ステージ pT ₂ | 3名 |
| ステージ pT ₃ | 1名 |

尿管癌治療5年予想生存率

| | |
|----------------------|--------|
| ステージ pT _a | >98.0% |
| ステージ pT ₁ | 91.7% |
| ステージ pT ₂ | 72.6% |
| ステージ pT ₃ | 40.5% |

(Urology 2004;66:147-154)

80%以上の5年生存率が期待

<手術適応について>

腎動脈瘤

径が2.0cm以下で石灰化を伴い、高血圧がなければ経過観察で十分。それ以上でもIVRやメッシュで被覆するなどの方法の可能性

6例中4例は径2.0cm以下、1例4.5cm、1例不明
6例中1例は動脈瘤切除せず

腎動脈瘤ドナー

その他のドナーの腎疾患について

- 腎血管脂肪腫 (Angiomyolipoma)
4cm以下温存治療可、サイズが大きく症状がある場合でも腎部分切除、選択的塞栓術が施行されるべき
- 尿管損傷 (直腸癌に対する腹腔鏡下手術時に発生)
できる限りの腎温存を考慮した尿路変更が必要であったのでは? 悪性腫瘍合併患者からの臓器移植は禁忌
- ネフローゼ症候群
治療としての両側腎摘出はない
薬物療法が第一選択で、無効の場合、血液浄化療法などの考慮

病腎移植のドナーにおいては

- ① 適切な治療法が施行されたのか
(腎摘出術が必要であったか)
- ② 適切な腎摘出術が施行されたのか



ドミノ移植、病腎移植のレシピエント (ドミノ患者)の移植予後について

ドミノ移植

新たなFAPの発症の危険性

異型TTRの生成
Amyloidの沈着
神経症状の発現

→ 再移植

'Restored Kidneys'
?

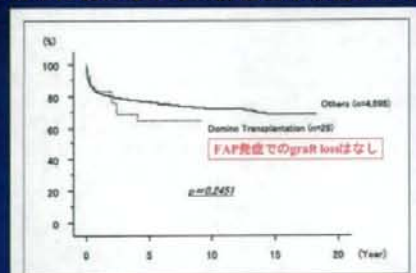
それぞれの病腎の原疾患伝播の危険性

初期無機能腎
悪性腫瘍発症

→ 透析へ移行
腫瘍の治療

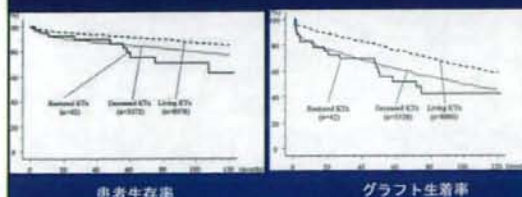
病腎移植

日本におけるドミノ肝移植の累積生存率



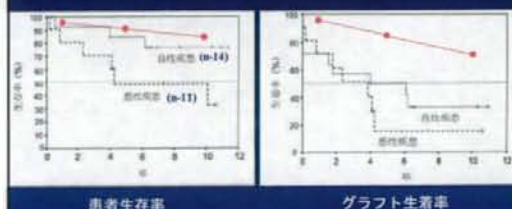
移植 2008; 43:458-469

病腎移植の累積グラフト生着率と患者生存率 (n=42)



American Journal of Transplantation 2008; 8: 811-818

市立宇和島病院における病腎移植の累積 グラフト生着率と患者生存率 (n=25)



腎移植臨床登録集計報告(2005)

移植 2008; 43:364-367

まとめ

- ドミノ肝移植と病腎移植の大きな違いは、ドナー疾患の違いにある。
- ドミノ肝移植のドナーはFAP患者のみであるが、病腎移植では悪性腫瘍疾患を含む様々な疾患の患者がドナーとされている。
- 生体臓器移植においては、ドナーの安全性、利益が第一に考えられるべきである。ドミノ肝移植ではドナー（FAP患者）の利益は損なわれていないが、病腎移植では、その検討が不十分である。
- ドミノ移植も病腎移植もレシピエントの予後については厳密なフォローが必要であるが、特に病腎移植では、それぞれのドナー疾患に対してのレシピエントの危険性について厳密に検討されなければならない。

臓器移植における免疫寛容の将来

順天堂大学免疫学
場集田 寿

Trials for induction of operational tolerance

- ◆ Thymic Irradiation, Bone Marrow Transplantation + anti-CD2 mAb
- ◆ Anti-CD154 mAb
- ◆ Adoptive transfer of Regulatory cells
- ◆ Adoptive transfer of Reg-T like cells
- ◆ Intraportal injection of DC

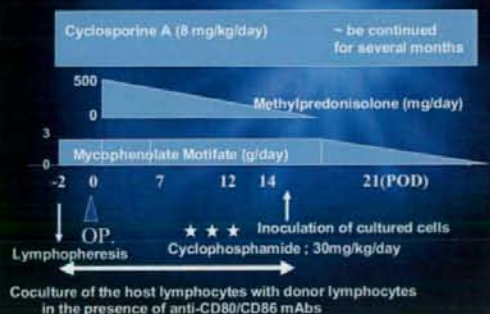
Kawaiらの臨床研究



アメリカにおけるITNを通じた寛容誘導の試み

International Tolerance Network へのグラント申請
↓
許可
↓
複数の施設において、同様のstrategyで寛容誘導を計画する。
例) Kawaiの方法
Cornell University
Pensilvenia University でも実施

Clinical Protocol



Adoptive Transfer of Regulatory Cells

Reported by H.Chen et al. (University of Montreal)

Isolation of CD4+CD25+ T cells from Cynomolgus monkey
↓
Expansion 50-60 fold in 4 weeks
↓
These cells expressed high levels of CD25 and Foxp3.
↓
Adoptive transfer of these cells into the recipients
MST: 38.0 ± 19.7 days
In addition, when these recipients were treated with sirolimus (0.5 mg/kg/day) for 14 days after transplantation,
MST: 39.3 ± 19.6 days

疑問点

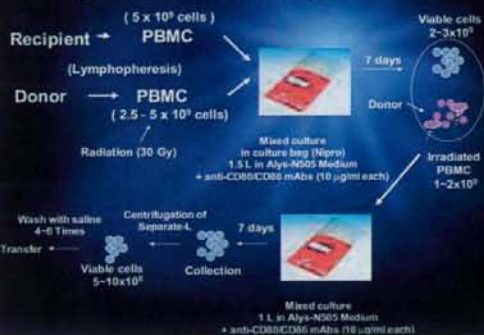
- ◆ 大型動物の末梢血からRegulatory cellsを単離して増やし、それらをレシピエントに移入しても、寛容は得られない。
- ◆ 我々のストラテジーで得られた細胞 (Reg-T like cells) はなぜ移植片拒絶反応を抑制できたのか？

→ 細胞移入時に骨髄抑制をかけることが必要なのか？
抑制細胞の性質そのものが異なるのか？

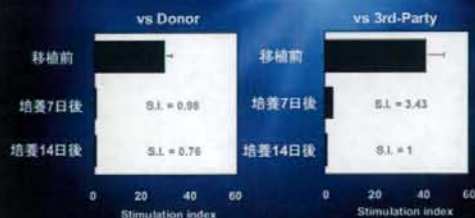
Kawaiらの臨床研究と 我々の研究との差異

| | 移植前の処置 | | 移植後の処置 | |
|----------------|--------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | 放射線照射 | 抗体 | 骨髄抑制 | |
| Kawai et al. | あり | 抗CD2抗体 (in vivo) | CP (80mg/kg) (2日間) | CsA, Steroid, rituximab |
| Teraoka et al. | なし | 抗CD80/CD86抗体 (in vitro) | CP (30mg/kg) (3日間) | CsA, Steroid Mycophenol |

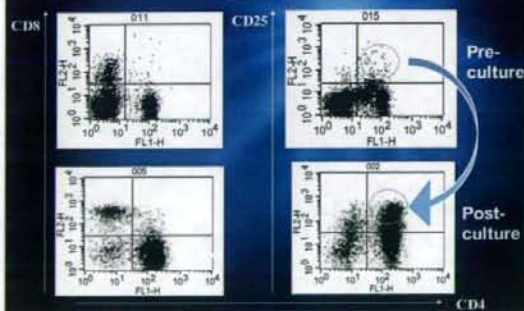
Preparation of the Reg-T like cells



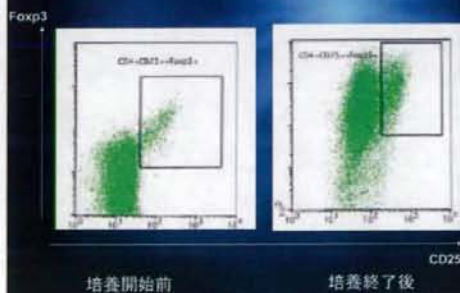
Proliferative response of Reg-T like cells against alloantigens



CD25 expression is increased during the culture



CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ 細胞の推移



POINT

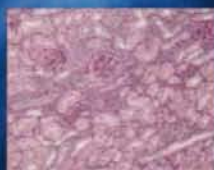
1. Adequate timing of treatment with cyclophosphamide
2. Adequate immunosuppressants for early postoperative state
3. Adequate timing of the cessation of immunosuppressants

問題点

◇慢性拒絶反応も完全に抑制されるか？



間質への細胞浸潤は目立たないが、糸球体には変化あり



Mild grade of interstitial fibrosis

Collaborators

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Tokyo Women's Medical University: | |
| 3rd Department of Surgery | Ichiro Koyama, Satoshi Teraoka |
| Immunology | Junji Yagi |
| Cell processing unit | Ken-ichi Imanishi Toshikazu Fujii |
| Juntendo University: | Ko Okumura, Hideo Yagita |
| St. Marianna University: | Ken-ichiro Seino |
| Nippon Medical School: | Akira Shimizu |

わが国の再生医療加速化への課題

浅原孝之
先端医療センター
理研発生再生科学総合研究所

東海大学医学部
再生医療科学



虚血性疾患治療

虚血とは、
血管性疾患により血流が途絶え、
組織が壊死できなくなる状態。

これが高じる
組織が危険な
最終的に
事になる。

血管再生療法

血管を再生して、
組織を回復・再生する治療



下肢虚血性疾患



下肢虚血疾患・幹細胞治療

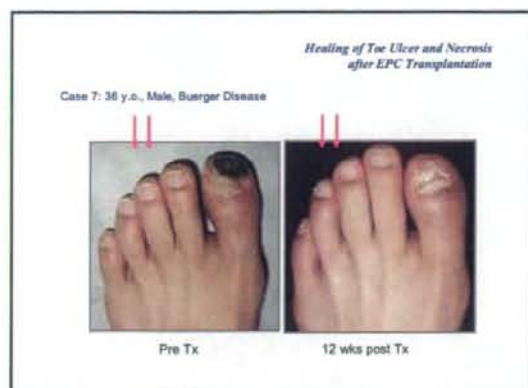


CD34+/CD133+細胞の血管再生作用



ヒト幹細胞臨床研究
慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血EPC移植による
血管再生治療に関する第1-II相試験





CD34 陽性細胞移植前後における Fontaine 分類の推移

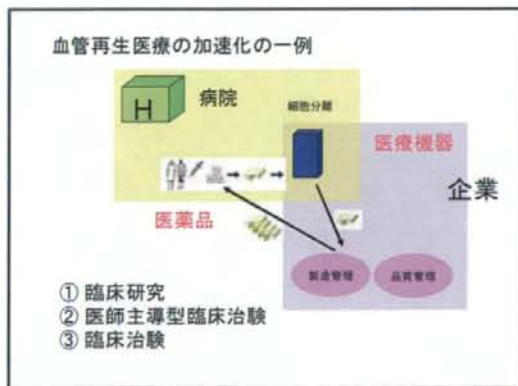
| 症例 | Fontaine分類 | | | | |
|--------|------------|--------|--------|--------|--------|
| | 治療前 | 4 週 | 12 週 | 24 週 | 1 年 |
| 1 | IV | IV | IV | IV | I |
| 2 | III | II | II | II | II |
| 3 | IV | IV | I | II | II |
| 4 | III | II | II | II | II |
| 5 | IV | IV | I | II | II |
| 6 | IV | IV | I | I | I |
| 7 | IV | II | II | II | II |
| 8 | III | II | II | II | II |
| 9 | IV | IV | II | II | IV |
| 10 | IV | IV | IV | IV | IV |
| 11 | IV | IV | IV | IV | II |
| 12 | IV | IV | IV | IV | II |
| 13 | IV | IV | IV | II | II |
| 14 | III | I | I | I | I |
| 15 | III | II | I | I | I |
| 16 | III | II | I | I | I |
| 17 | III | II | II | II | II |
| CJ 成功率 | — | 47.1 % | 70.6 % | 76.5 % | 88.2 % |

細胞治療による再生医療の加速化

臨床研究を保険医療化する。

医薬品の承認
医療機器の承認
保険診療へのステップ

臨床研究を非保険医療化する。

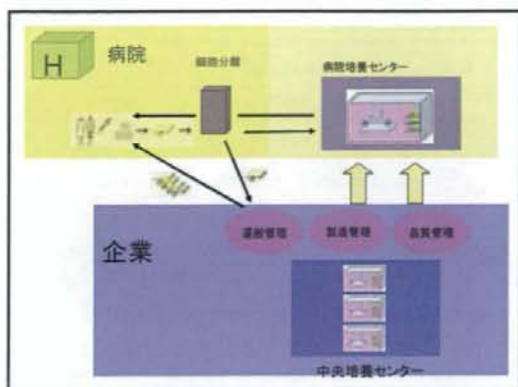


臨床研究を保険医療化する。

| | 申請 | 承認 | 実施 | 資金 |
|-----------------|-----|------------|-------------------|---------------------------|
| ① 臨床研究 | 研究者 | 医師 厚労省 | 企業主導でない | 研究者が確保 (助成金・寄付) |
| ② 医師主導型 臨床治験 | 研究者 | 医師 PMCA | 研究者の企業主導治 験が前提 | 研究者が確保 (企業・助成金・捐 助) |
| ③ 臨床治験 | 企業 | PMCA | | 企業が確保 |

医療サイドから考える、再生医療産業

| | | 医療 | 臨床 研究 | 開発 | Adult Stem | iPS |
|------|---------|----|----------|----|---------------|-----|
| 細胞治療 | 自家細胞 | ◎ | ○ | ○ | | |
| | 他家細胞 | ○ | ○ | ○ | | |
| | 遺伝子加工細胞 | | ○ | ◎ | | |
| | 培養加工細胞 | | ○ | ◎ | | |
| 組織治療 | 自家組織 | ◎ | | | | |
| | 他家組織 | ◎ | | | | |
| | 遺伝子加工組織 | | ○ | ◎ | | |
| | 培養加工組織 | | ○ | ◎ | | |
| 臓器治療 | 臓器移植 | ◎ | | | | |
| | 人工臓器 | ◎ | ◎ | ○ | | |
| | 自家加工臓器 | | | ○ | | |
| | 他家加工臓器 | | | ○ | | |



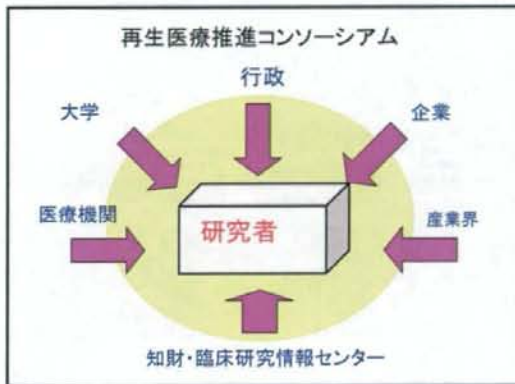
医療サイドから考える、再生医療産業

| | | 医療 | 臨床研究 | 開発 | Adult Stem | IPS | 病院型 | センター型 |
|------|--------|----|------|----|------------|-----|-----|-------|
| 細胞治療 | 自家培養 | ◎ | ○ | ○ | | | ○ | |
| | 他家培養 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ |
| | 自己加工細胞 | | ○ | ◎ | | | ○ | ○ |
| | 他家加工細胞 | | ○ | ◎ | | | | ○ |
| 組織治療 | 自家培養 | ◎ | | | | | ○ | |
| | 他家培養 | | | | | | | |
| | 自己加工細胞 | | ○ | ◎ | | | | ○ |
| | 他家加工細胞 | | ○ | ◎ | | | | ○ |
| 臓器治療 | 臓器培養 | ◎ | | | | | ○ | |
| | 人工臓器 | ◎ | ◎ | ○ | | | | ○ |
| | 自家加工細胞 | | | ○ | | | | ○ |
| | 他家加工細胞 | | | ○ | | | | ○ |

医療サイドから考える、再生医療産業

- ・ 製品・製品加工に関するレギュレーションの整備
- ・ 医療システムに関するレギュレーションの整備

どのように、臨床研究を実現化すればいいの？
その道筋が、出発点に研究者に見えないのが現実。



医療サイドから考える、再生医療産業

| | | Adult Stem | IPS | 病院型 | センター型 |
|------|--------|------------|-----|-----|-------|
| 細胞治療 | 自家培養 | | | ○ | |
| | 他家培養 | | | ○ | ○ |
| | 自己加工細胞 | | | ○ | ○ |
| | 他家加工細胞 | | | | ○ |
| 組織治療 | 自家培養 | | | ○ | |
| | 他家培養 | | | ○ | |
| | 自己加工細胞 | | | | ○ |
| | 他家加工細胞 | | | | ○ |
| 臓器治療 | 臓器培養 | | | ○ | |
| | 人工臓器 | | | | ○ |
| | 自家加工細胞 | | | | ○ |
| | 他家加工細胞 | | | | ○ |

幹細胞の再生医学応用

胚性万能幹細胞 (ES細胞) の医学応用

他人の万能細胞で治療
胎児から細胞を採る事の倫理的課題
免疫学的課題
感染症伝播的課題

誘導万能幹細胞 (iPS細胞) の医学応用

自分自身の万能細胞で治療
胎児から細胞を採る事の倫理的課題はない
免疫学的課題は少ない
高度な技術的課題

体性幹細胞 (おとなの幹細胞) の医学応用

自分の身体の幹細胞で治療
遺伝的課題はない
免疫学的課題は少ない

血管内皮前駆細胞 (血管の幹細胞)の発見

SCIENCE • VOL. 297 • 4 FEBRUARY 2002 • <http://www.sciencemag.org>

Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis

Takayuki Asanuma, Tetsuya Mizuno, Shiori Saito, Manji Ghosh, Bao van der Zee, Song Li, Bernhard Weitzel, Gino Schettler, Jeffrey M. Isner*

Protein synthesis and cell proliferation are essential for angiogenesis, but the source of the cells that proliferate and migrate to the site of new vessels is unclear. We used a combination of cell surface markers to identify a population of cells that express markers of both endothelial cells and hematopoietic stem cells. These cells, which we call endothelial progenitor cells (EPCs), are found in the peripheral blood of mice and humans. They are able to form new vessels in vitro and in vivo. These findings suggest that EPCs represent a source of cells that can contribute to angiogenesis and that they may be a target for therapeutic intervention.

EPC (Endothelial Progenitor Cell)

血管内皮前駆細胞
血管に分化し始めた幹細胞

CD34+ cells in Blood
as EPC enriched fraction



下肢虚血性疾患 Peripheral Artery Disease

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| 病 態 性 別 研 究 年 齢 研 究 部 位 | 慢性動脈硬化症(CASO) 別試験群 男 > 女 高齢者(65歳以上) 膝関節 | Burger病(TAO) 中絶数回の虚血性疾患 男 > 女 30-50歳 足関節 |
| | | |

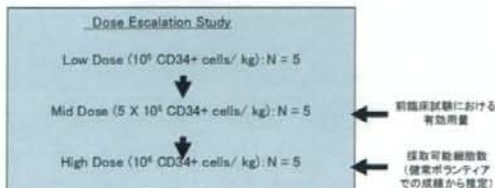
Phase I/II Clinical Trial: EPC Transplantation for CLI

症例適格規準

- ① 発症6か月以上経過した下肢虚血患者(慢性 PAD または バージャー病)
- ② 年齢: 20 - 80 歳
- ③ Rutherford 分類 II-4, III-5, または III-6 群の重症例 (安静時痛 または 虚血性壊死・潰瘍)
- ④ 血管形成術・バイパス手術の適応外 (No-option 症例)
- ⑤ 文書で同意を取得



慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血EPC移植による 血管再生治療に関する第 I-II 相試験



実際にどれだけの細胞数を慢性重症患者、特に高齢者から確保できるのか、事前に情報収集する方法はなかった。

幹細胞臨床研究 慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血EPC移植による 血管再生治療に関する第 I-II 相試験

Case 1: 20才男性, Burger Disease

治療前

治療12週間後

Case 1: 20才男性, Burger Disease

治療前

治療12週間後

有害事象：米国がん協会共通毒性基準に準拠

1) Grade 1 - 2 (軽度～中等度)

- 発熱 (n=7), 浮腫 (n=3), 骨痛 (n=6), 腰痛 (n=4), 頭痛 (n=5)
- 血液検査値一過性上昇:
CRP (n=14), ALP (n=15), LDH (n=17), GPT (n=8), 尿酸 (n=6)
- 一過性血小板減少 (n=10)
- クエン酸中毒 (低Ca血症, テタニー, しびれ) (n=11)
- 尋常性乾癬 (n=1), トリコモナス肺炎 (n=1), 特発性聴覚 (n=1)
慢性膀胱炎 (n=1) など

2) Grade 3 (重症)

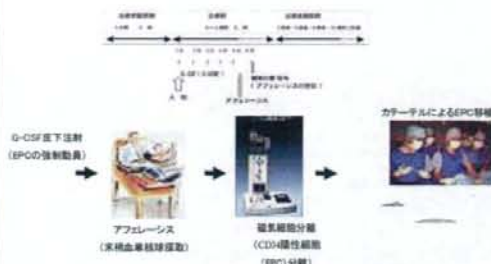
- 足趾小切断 (n=1), 肺炎 (n=1), 失神 (n=1), 低酸素血症 (n=1)

3) Grade 4 - 5 (生命の危険～死亡)

出現せず

死亡例なし
重篤な心血管合併症なし
下肢大切断なし
全例で自力歩行機能を回復

詳細臨床研究
慢性重症虚血性心疾患(心筋梗塞・狭心症)患者を対象とした、
自家末梢血管内皮前駆細胞(CD134陽性細胞)移植による血管再生治療に関する第1回試験



血管内皮前駆細胞の
量と質の改善

対象疾患患者のEPCs

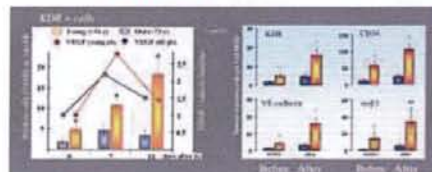
- 高齢 Aging
- 糖尿病 Diabetes
- 高脂血症 Hypercholesterolemia
- 喫煙 Smoking
- 高血圧 Hypertention etc.



高齢者EPCの機能と数：VEGF遺伝子治療

遺伝子治療によるVEGF濃度は老若で同様
高齢者EPCの数がVEGF遺伝子治療で増えない
高齢者EPCはVEGFに対する増殖・遊走機能が低下している

↓
血管再生機能の低下



第二世代EPC治療

G-CSFを用いた自體製
EPC移植治療

現在、臨床研究段階



第三世代EPC治療

CPC技術を活用した自體製
EPC移植治療

現在、基礎・前臨床研究

