

再生医療の概説と当院での取り組みについて

■再生医療とは

機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して、細胞や人工的な材料を積極的に利用して、損なわれた機能の再生を図るものです。これまで治療法では十分な効果が望めなかった病気やけがに対して、新しい医療をもたらす可能性があります。また再生医療の技術を用いて、難病の原因解明や薬の開発もすすめられています。新しい治療法として大きく期待される一方、その安全性はまだ確立されていません。このため、厚生労働省は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」を施行し、再生医療等の安全性の確保に関する手続きや細胞培養加工の外部委託のルール等を定めて管理しています。現在（2022年6月）、厚生労働省の承認を得られて、健康保険が使える再生医療等製品は16種類に限られ、多くは有効性や安全性などが確認中の段階にあります。

昨今の再生医療の発展と治療効果は目覚ましく、市中で広く行われています。しかし、それらは玉石混交であり、中には不適切な医療として行われている場合もあります。久留米大学病院は、これまで重ねてきた臨床研究などの実績を踏まえ、大学病院として正しい再生医療を実施し、その恩恵を多くの人々に享受せしめていく役割を果たす責務があると考えております。

■幹細胞の特徴

幹細胞は皮膚や血液など絶えず細胞が入れ替わる組織を保持するために、新しい細胞を再び産生して補充する能力を持ちます。大きく2つの性質を持っています。

・自己複製能

通常、細胞は寿命をむかえると細胞死をおこして消滅するのに対し、幹細胞は常に自分自身を複製して、コピーを残すことができます。それにより幹細胞は消滅することなく存在し続けます。

・多分化能

幹細胞が皮膚、神経、腸管、血管、骨、筋肉といったさまざまな種類の細胞に変化し、形態や機能を獲得することをいいます。

■幹細胞の種類

・胚性幹細胞（ES細胞：Embryonic Stem Cell）

受精卵という細胞を原料として作成されます。多分化能がある一方で、赤ちゃんになるための受精卵を壊して作製する必要があるため、倫理的問題があります。

・iPS細胞（人工多能性幹細胞：induced Pluripotent Stem Cell）

人工的に作り出した胚性幹細胞（ES細胞）です。皮膚の細胞や血液の細胞など、採取に倫理的問題がほとんどない体の細胞に山中4因子と呼ばれる4つの遺伝子を導入して作製します。iPS細胞は、2012年に京都大学の山中伸弥教授がノーベル賞を受賞したことで、注目が高まりました。多分化能にすぐれていますが、細胞が癌化するリスクが比較的高いことと、細胞の作成に莫大な費用を要することが問題点です。

・体性幹細胞（成体幹細胞、組織幹細胞）/間葉系幹細胞（MSC: mesenchymal stem cell）

老化や傷などで失われた細胞を作って供給する役割のある細胞で、皮膚や血液や脂肪、骨髄などに存在します。体性幹細胞は、ES細胞やiPS細胞に比べ多分化能はやや下がりますが、倫理的な問題が少ないこと、癌化のリスクが低いこと、治療に要する費用が比較的少なくすむことなどが大きな利点と言えます。

■脂肪由来幹細胞（Adipose-derived Stem Cell ; ASC）

組織幹細胞の中の一つである間葉系幹細胞（MSC: mesenchymal stem cell）は、脂肪由来間葉系幹細胞、骨髄由来間葉系幹細胞、臍帯血由来間葉系幹細胞などに分類され、神経・脂肪・筋肉・骨・軟骨・他の内臓組織に分化する能力を持ち、損傷した細胞や老化した細胞の修復が可能とされています。さらに、脂肪由来間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞と比較して、低リスクかつ簡便に用いることができ、増殖能が強く、増殖に伴う老化の影響や骨分化能の低下が少ないという優れた特徴を持っています。そのため現在実施されている間葉系幹細胞研究の中では、脂肪組織由来幹細胞が最も実用化に近づいていると言われています。

■間葉系幹細胞療法の治療メカニズム

脂肪由来幹細胞を一つの分画とする間葉系幹細胞は、組織再生過程において以下のような役割を持っており、それを利用した再生医療が広く行われています。

1. ホーミング現象

患部からサイトカインや接着因子などの誘導シグナルが供給され、幹細胞はその誘導シグナルを受感して患部に集積する性質を持っています。この双方のはたらきにより、移植された幹細胞は幹部へニッチ(反応部位)に集積することができます。

2. パラクライン作用による様々な抗炎症・栄養因子などの放出

パラクライン作用とは、細胞からの分泌物が血液循環を介して遠方の細胞に作用するエンドクライン作用とは異なり、細胞からの分泌物がその場所で直接拡散し、その細胞自身や近隣の細胞に作用することを言います。このパラクライン作用は間葉系幹細胞から分泌される様々なサイトカインや増殖因子が関与しています。免疫系の制御、血管新生、抗炎症作用、抗酸化作用、抗アポトーシス作用、組織修復作用が期待できます。

3. 患部に元々存在する組織細胞の活性化

幹部へ向けて投与された幹細胞は、その患部に元々存在していた組織細胞を活性化させ、傷ついた組織の修復や機能回復に必要な生理反応を誘発させることが期待されます。

4. 修復対象となる組織細胞への分化

組織修復のために患部内の正常組織を活性化させるだけでなく、欠損ないしは変形した組織細胞へと幹細胞が分化して入れ替わることで失われた構造物や機能を再生する効果が期待されます。

■当院での再生医療の実施経過

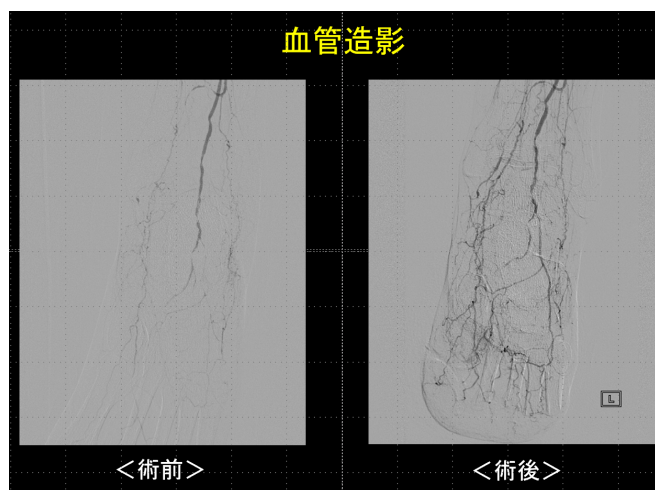
当院では特に重症下肢虚血（手足の血行が著しく悪い状態）に対して、この脂肪由来幹細胞を用いた血管再生研究を行ってきました。

再生医療による血管新生療法の変遷

1997年に浅原らによって、骨髄細胞単核球由来の血管内皮前駆細胞が血管新生に働いていることが明らかになり、2001年に久留米大学の新谷らが、血行不良の足に自己骨髄単核球細胞を筋注移植し、血行不良の足の血管数と血流を増やす動物実験に成功しました。その後、閉塞性動脈硬化症で足の血行不良を認める患者さんに対し、久留米大学で世界初の「自己骨髄細胞移植による血管新生療法」が行われ、閉塞性動脈硬化症以外の閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）や膠原病性血管炎による血行不良を認める患者さんに対しても同じ血管新生療法が国内複数の施設で行われるようになりました。その効果と安全性を証明した臨床研究結果は2008年に報告されました。

一方、その期間において私たちは「自己骨髄細胞移植による血管新生療法」の効果が得られなかった重篤な血行不良患者例を経験し、より高い血行改善効果が期待できる新たな血管新生療法を模索していました。そのような中、2001年Zukらが発表した「脂肪組織中には、脂肪、軟骨、骨、骨格筋などへ分化誘導可能な間葉系幹細胞に類似する脂肪組織由来間葉系前駆細胞（adipose-derived regenerative cells、以下ADRCs）が存在する」という新たな知見が世界中の研究者たちに注目されていました。この脂肪組織中に存在するADRCsは骨髄単核球系細胞と同等の組織再生能力を有し、骨髄細胞に比べ、大量採取が容易であることから、治療応用可能な新しい体性幹細胞として、再生医療分野において広く期待されていました。

2009年に名古屋大学の近藤らがマウス皮下脂肪組織より分離抽出しADRCsを血行不良のマウスの足に筋注投与し、その足の血管数と血流を増やす動物実験に成功したことを報告しました。その後、名古屋大学や久留米大学を含む多施設共同による「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」の臨床研究が開始され、その効果と安全性に関する研究結果が2022年に報告されました。「自己骨髄細胞移植による血管新生療法」の効果との違いを直接比べた研究結果ではありませんが、問題となる合併症の事例なく、血流改善効果、疼痛軽減効果、潰瘍サイズの縮小効果、歩行距離の延長効果などの治療効果を認めています。重篤な血行不良の患者さんにおいては、皮膚血液灌流圧の上昇も認めており、「自己骨髄細胞移植による血管新生療法」では救済できなかった血行障害の患者さんにとって福音となることが期待されます。



血管新生療法術前および術後の血管造影検査写真。黒く写し出されている血管数が術後に増加していることがわかる。