

脳梗塞に対する幹細胞治療

Stem Cell Therapy Against Stroke

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 (脳血管内科) / 室長

田口明彦*

はじめに

現在わが国においては、他の諸国において類を見ないほどの急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は日本の社会構造を根底から揺るがしかねない極めて深刻な社会問題である。平成16年度の厚生労働省国民生活基礎調査によると、介護発生原因の約半数が脳血管障害や認知症など中枢神経障害であり、これらの疾患を克服するため、神経系幹細胞を用いた様々な研究が積み重ねられてきたが、単なる神経幹細胞移植では治療効果が不十分であることが、米国における脳梗塞患者に対する臨床試験においても明らかにされてきている。我々は、脳神経組織の発生・再生において、脳微小循環の新生・再生が神経幹細胞の神経幹細胞の分化・成熟・機能と平行してプログラムされていることに着目し、脳微小循環と脳神経機能維持・回復に焦点を当てて研究を行ってきた。本講演では細胞を用いた脳血管障害予防・治療に向けた私たちの取り組みについて、概説する。

細胞治療による脳梗塞予防に向けた取り組み

脳血管を構成する血管内皮細胞の寿命は約3年であり、脳血管網の維持には末梢血中に存在するCD34陽性細胞やCD133陽性細胞などの血管血球系幹細胞の関与が明らかにされている。我々は末梢血中のこれら血管血球系幹細胞の減少が脳梗塞の発症と関連しているだけでなく¹⁾、神経組織の代謝や機能にまで影響を与え、高次神経機能の低下や認知症の発症とも関連していること²⁾、また

これらの増加が血管新生と関連していること³⁾、さらにはこれらの減少は他臓器においても微小循環障害と関連していること⁴⁾など、末梢血中血管血球系幹細胞の減少と微小循環障害に関する様々な知見を明らかにしてきた。さらに、これらの細胞群の投与は臨床的にも慢性虚血臓器の血流改善作用があることを示しており⁵⁾、これらの知見に基づき我々は脳血管性認知症患者など脳微小循環障害患者や糖尿病性腎症微小循環障害、糖尿病性心不全患者など、生活習慣病に伴う幅広い疾病群に対する根治的・普遍的な予防法として発展させるための研究を行っている。

脳梗塞患者に対する細胞治療

循環器領域における機能再生を目標とした細胞治療法の開発では、骨髄や末梢血中に存在する、未分化幹細胞あるいは組織再生因子分泌細胞を、障害臓器に移植するという手法がとられており、様々な施設より十分な治療効果が多数報告されている。我々はこれらの細胞治療を虚血性脳血管障害患者に応用、発展し治療法として確立することを目的とした研究を行ってきた⁶⁾。その結果、マウス脳梗塞モデルにおいて、①脳梗塞後の骨髄単核球投与により著明に脳血管の再生が促進されること、②脳梗塞後の脳血管再生が神経細胞の活性化や神経構築の再構成を促進すること、③脳梗塞後の神経組織の再生が神経機能の改善をもたらすこと、④顆粒球を含む骨髄細胞の投与では逆に組織障害が進行し、神経機能も悪化すること、⑤G-CSFによる骨髄細胞のMobilizationにおいても脳

* Akihiko Taguchi, M.D., Ph.D.: Laboratory Chief, National Cardiovascular Center Research Institute
現) 国立循環器病研究センター 再生医療部 免疫制御研究室 / 室長・脳血管内科 / 医長 併任

組織障害が促進されること、⑥脳梗塞後超急性期および慢性期においては骨髄単核球投与による組織再生効果が弱いこと、を明らかにした。さらに、カニクイザルにおける脳塞栓症モデルを用いた研究では、脳梗塞後の骨髄採取および骨髄単核球移植に関しても特に安全上大きな問題がないことを明らかにした。これらの知見を背景に“ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針”に基づき平成19年に厚生労働省の承認を得、"急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究"を開始している。

結語

脳梗塞においては神経細胞だけでなくBlood Brain Barrierを形成する細胞群などが障害されるため、脳の組織修復および脳神経機能の改善には、これらの支持細胞群を含む神経組織全体の再構築が望まれている。我々は、脳梗塞後の神経再生には血管の再生が必要不可欠であることを明らかにしてきたが、神経幹細胞の生着、成熟のための新生血管床の形成、その血管床への神経幹細胞移植、および薬剤などを用いた移植神経幹細胞の分化、成熟、機能の促進、のような生理的なメカニズムに基づいた、治療法の発展・開発を現在進めており、血管新生を基盤としたより効果的かつ安全な治療法の開発に向けた成果を上げつつある。

文献

- 1) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H. et al Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function *Circulation*. 109:2972-2975.2004
- 2) Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T. et al Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment *J Cereb Blood Flow Metab* 28(3):445-9.2008
- 3) Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T. et al Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels. *J Cereb Blood Flow Metab*. 28(6):1086-9.2008
- 4) Okada S, Makino H, Nagumo A, Taguchi A. et al Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 31(1):157-8.2008
- 5) Taguchi A, Ohtani M, Soma T. et al Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 25:276-278.2003
- 6) Taguchi A, Soma T, Tanaka H, et al Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*. 114:330-308.2004

この論文は、平成20年7月5日(土)第17回近畿老年期痴呆研究会及び、平成20年7月26日(土)第22回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。