Online publication December 27, 2011

序　　文

澤　　芳樹[1]　　金田　安史[2]

近年のわが国の死亡率の第2位を占める心臓病のうち，虚血性心疾患は，食生活の欧米化や社会的ストレスの増大，運動不足などの危険因子の増加により，年々増加し，年間100万人以上にのぼるともいわれている。これに伴い，虚血性心疾患の診断・治療は著しく進歩し，経皮的冠動脈形成術(PTCA)や冠動脈バイパス術(CABG)等の内科的外科的治療体系がほぼ確立されている。その治療患者数もPTCAで年間13万人以上，CABGで年間1万人以上にのぼり(日本冠動脈外科学会全国統計，1998)，日常医療として定着している。しかしながら，米国におけると同様に，わが国においても，虚血性心疾患における治療対象患者は年々重症化しており，その治療が重要な問題にあげられている。一方，PTCAやCABGの治療対象患者においても，心筋障害は血管病変に応じて種々の程度に存在し，viabilityが残存するものの血行再建不可能な病変部位を約10%の症例で合併するため，術後も胸痛や心不全が残存し，予後不良な重症例が見られる。このような部分的または心臓全体にungraftableかつviableな病変を有する重症虚血性心疾患に対する有効な治療法はなく，その治療に難渋する。このような患者に対する最も有効な治療法は血管新生により，新規に血管を構築し，バイパスとして用いることであると考えられる。事実，組み換え型血管新生因子による側副血行路形成の可能性が心筋梗塞や下肢虚血モデルで示されている。

血流不全に対するこの新しい治療法は，“治療的血管新生(therapeutic angiogenesis)”と呼ばれている。心筋における血管内皮特異的増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)を用いた血管新生については，タフツ大学のIsner教授は，米国において重症虚血性心疾患に対する血管新生療法を目的とし，VEGFによる遺伝子治療の臨床試験を開始し70例以上の患者において，症状の改善とともに，術後血管造影や心筋シンチグラフィーにより血管新生および局所血流の改善を認めたことを報告された。また，HGFおよびFGF遺伝子やHIF(hypoxia inducible factor)遺伝子の筋肉内投与によっても血管新生が誘導され，血流増加をもたらすことが明らかになっている。これらの結果は，局所への遺伝子導入が生理学的に意味のある血管新生を起こし，治療効果をもたらすことを示唆している。心筋内へのVEGFプラスミドDNA導入も，同様に心不全の臨床症状を著明に改善することが報告されている。

さらに最近，重症臓器不全治療の解決策として細胞等を使った再生型治療法の展開が不可欠と考えられる。とくに，最近，幹細胞学研究が画期的に進歩し，各臓器における遺伝子治療や細胞移植は臓器機能を改善することが報告され，その臨床応用が注目されている。なかでも骨髄細胞は，今日の細胞移植治療において最も注目され，心筋細胞他多彩な細胞に分化することが期待されている。しかしながら，幹細胞である定義付けが確固されておらず，その名称に関しても“mesenchymal stem cell”，“marrow stromal cell”，“marrow mononuclear cell”等多彩である。ES細胞と同様な特徴を持つこの細胞は，患者から採取(自家細胞移植治療)が可能であることから理想的な細胞と考えられている。BMSCの移植後筋形成への効果に関しては，いまだ明確にされていないが，急性・慢性心筋梗塞モデルにおけるほとんどの動物実験結果は，移植後の心機能向上を認め，血管新生については明らかであろう。

BMSCを利用した細胞移植治療は，利便性から早期の臨床応用が開始され，現在までに多くの報告がなされている。これら臨床治験では治療としての安全性とともに，可能性には一定の評価が得られ，効果としては症状の改善，心筋組織への血液灌流改善が認められている。とくに，初期の報告ではコントロール群を持たず，治療患者は少数かつ作為的抽出で精度も高くない研究がほとんどであったが，最近，REPAIR-AMIと呼ばれるドイツ

[1] 大阪大学心臓血管外科
[2] 大阪大学遺伝子治療学

の多施設臨床試験で，急性心筋梗塞患者に対する，骨髄細胞冠動脈注入が，有意に術後心機能を改善させることを明らかにし，ようやく，骨髄細胞の有用性が EBM として証明された。しかし，Jackson らは，骨髄から採取した細胞中，心筋細胞に分化し得る細胞は 0.02％程度であり，明らかに心筋梗塞で失われた機能を修復するのには不十分であると報告している。この点からみても，現段階では BMSC の移植による治療効果は，細胞からの血管新生因子等の分泌（paracrine effect）における局所部位の血液灌流改善が本体であると考えるのが妥当と思われる。

このように近年，重症心不全や下肢虚血性疾患等の脈管領域における難治性疾患に対し，細胞や遺伝子を用いた血管新生療法が注目されており，骨髄細胞や間葉系幹細胞等を用いた自己細胞治療の臨床応用も開始されている。一方，基礎研究面では，iPS 細胞の開発や心筋幹細胞の発見などのブレイクスルーも報告されており，領域においても今後これらの臨床応用が盛んになっていくものと思われる。本シンポジウムでは，脈管領域の再生医療の現状と問題点・将来展望について，最新の研究による新規の知見が報告され，有意義な論議が交わされた。