

OSAKA
CITY
UNIVERSITY

大阪市立大学

肢の切断を防ぐ！

血管新生療法の治療効果を飛躍的に増幅するナノテク微粒子の開発

(プロスワン 4月19日発表)

**大阪市立大学大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学**

講師 福本真也



末梢動脈疾患とは？

閉塞性動脈硬化症：

Arteriosclerosis obliterans (ASO)

Buerger病：

Thromboangitis obliterans (TAO)

最後は足壊疽で切断になる



末梢動脈疾患の頻度

日本では、

末梢動脈疾患患者

有症状 40–50万人

無症候のものを含めると **100万人以上(推定)**

(下肢切断予備群)

重症下肢虚血は有症状患者の20–30%

(下肢切断の危機に瀕している)

世界では、

30秒に1本以上の足が、生活習慣病(糖尿病や動脈硬化症)が原因で切断されている

末梢動脈疾患に対する血行再建



- ①: 末梢 run off が良好な、下腿3分岐より
中枢側病変(末梢 run off が良好な、下腿
3分岐より末梢側病変)

血管内治療やバイパス術

- ②: 膝より下の血管
下腿3分岐より末梢側の多発性、びまん
性病変

➡ **血行再建不可能・非適応例**
血管新生療法

細胞移植による血管新生療法

自家骨髄単核細胞移植

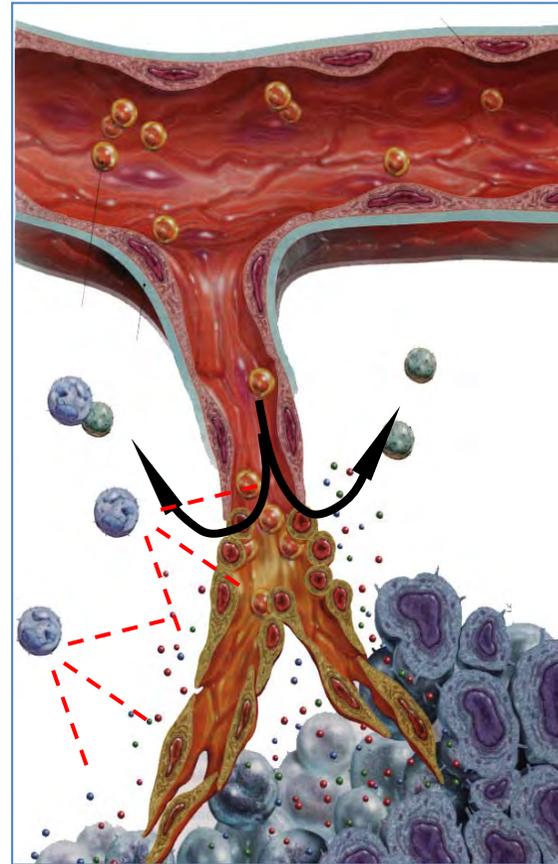
Bone Marrow Cell Implantation (BMI)

自家末梢血単核細胞移植

Peripheral Mononuclear Cell Implantation (PMI)

主原理

未分化細胞や単核細胞が、血管新生サイトカインを分泌する。



(図 Mebio、メジカルビュー社、2003年より引用)

骨髓幹細胞移植—骨髓採取—

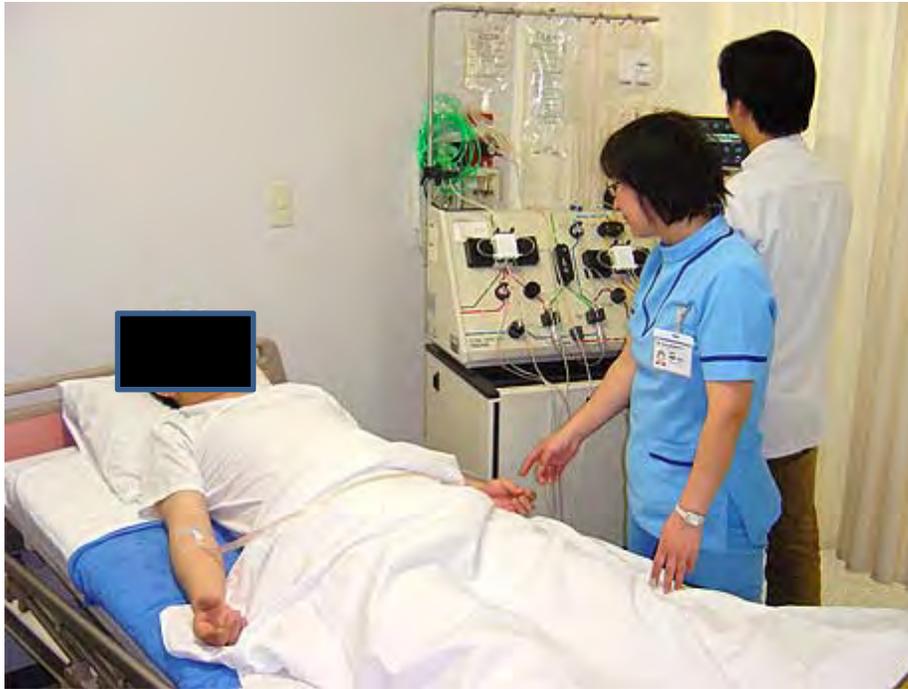


体重 1 kg あたり 15ml の骨髓液を採取

骨髓幹細胞移植—骨髓細胞分離—



末梢血単核細胞採取



遠心分離法にて約10L
の末梢血を処理

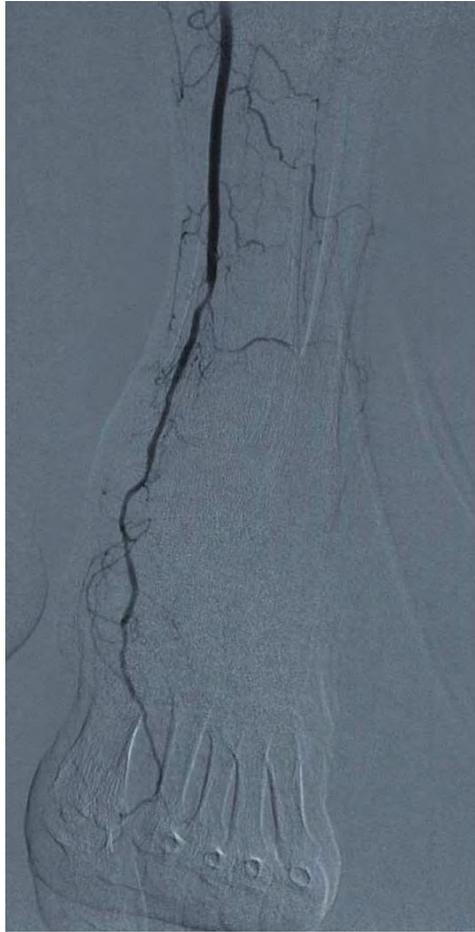


自家単核細胞移植

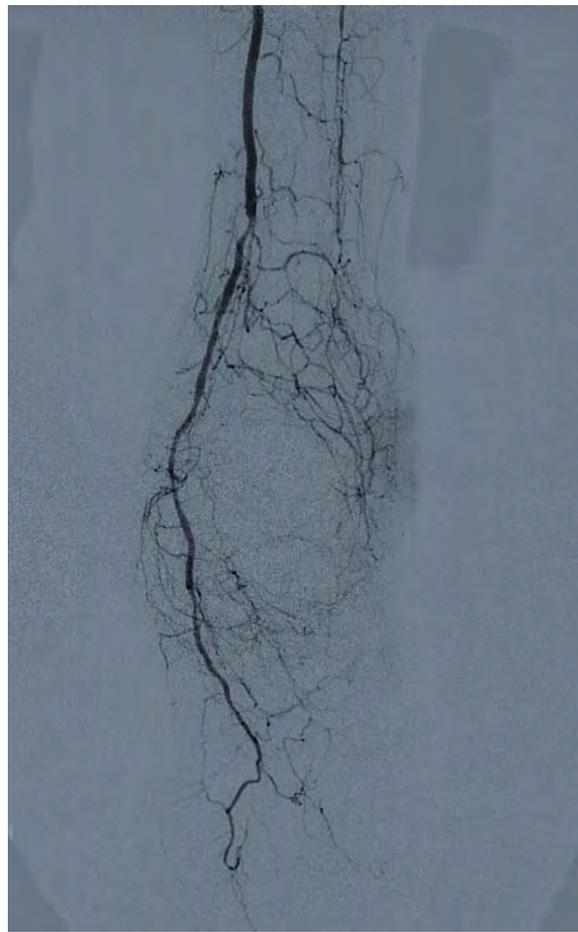


0.3~0.5ml / 1カ所 細胞懸濁液を約100カ所に筋肉内注射

術前後の下肢血管造影



治療前



治療6週間後



治療3年後

術前後の足潰瘍



治療前



治療8週後

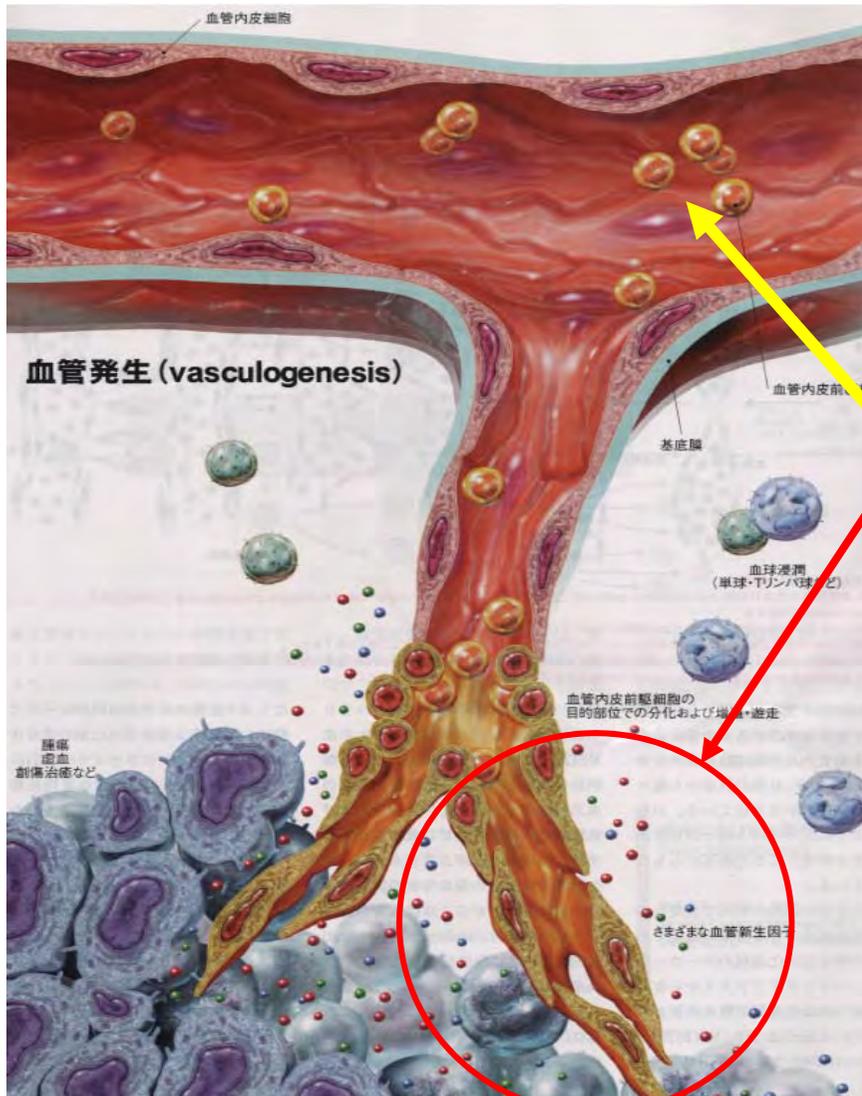


治療24週後

現在の血管新生治療の有効性とその問題点

- 非透析・非糖尿病： 75%
- 糖尿病患者： 58%
- 透析患者： 17%

治療効果増幅のアイデア



(図 Mebio、メジカルビュー社、2003年より引用)

従来の細胞移植では

移植細胞が複数のサイトカインを局所に分泌することが血管新生に最も重要とされる。

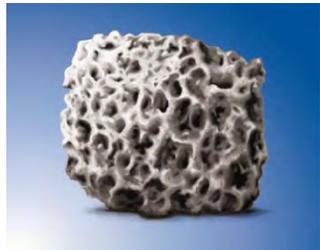
しかし、移植された細胞は48時間以内にその70-80%が体循環に移行して死んでいくため、局所に留まるものが少ない

移植細胞を長期的に局所に留まらせることで治療効果を大幅に増強し、少ない移植細胞数でも十分な治療効果をもたらす

細胞が定着する足場が必要 (細胞足場)

再生治療で実際に使われている**スキャフォールド** (細胞足場)

再生臓器



骨

軟骨

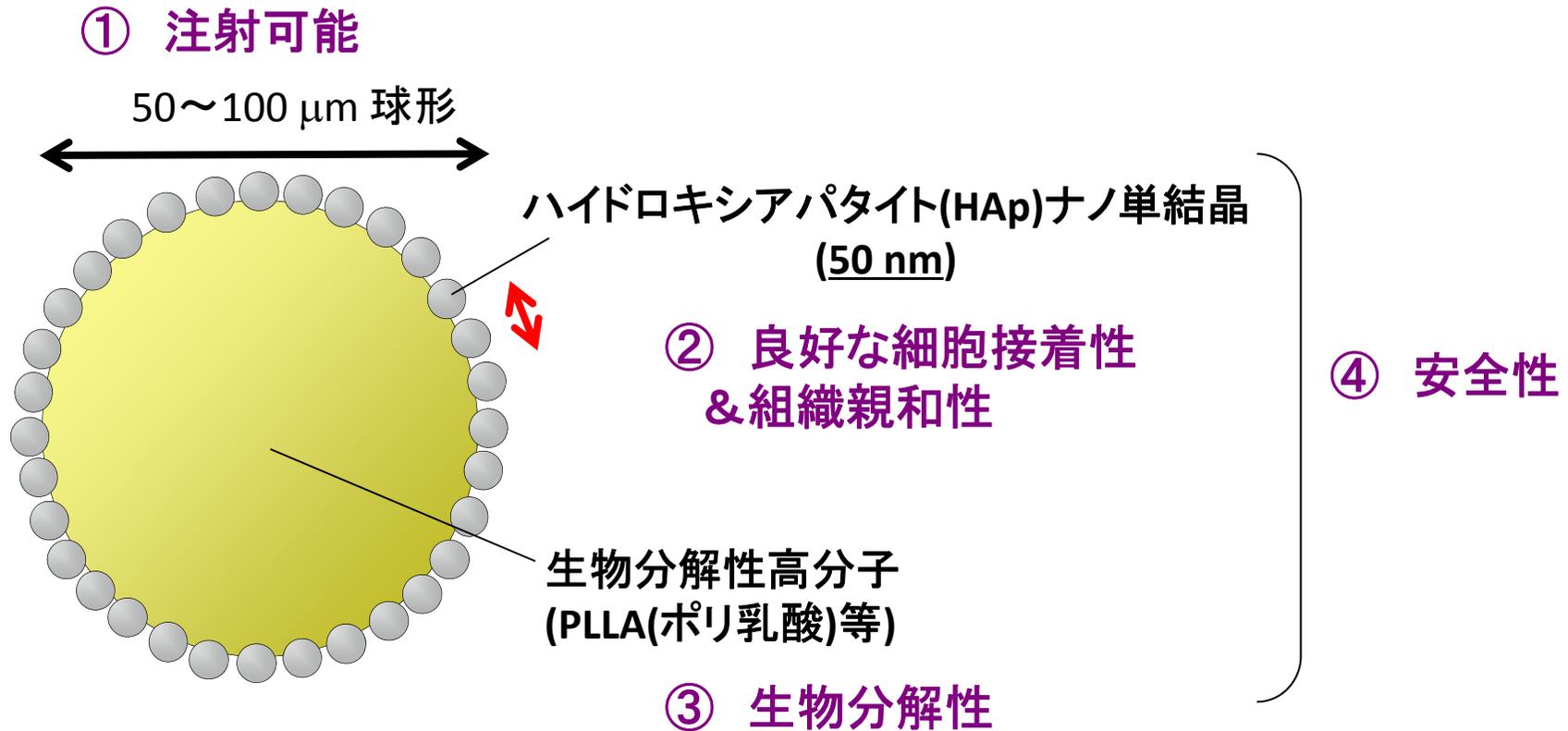
人工皮膚

人工靭帯

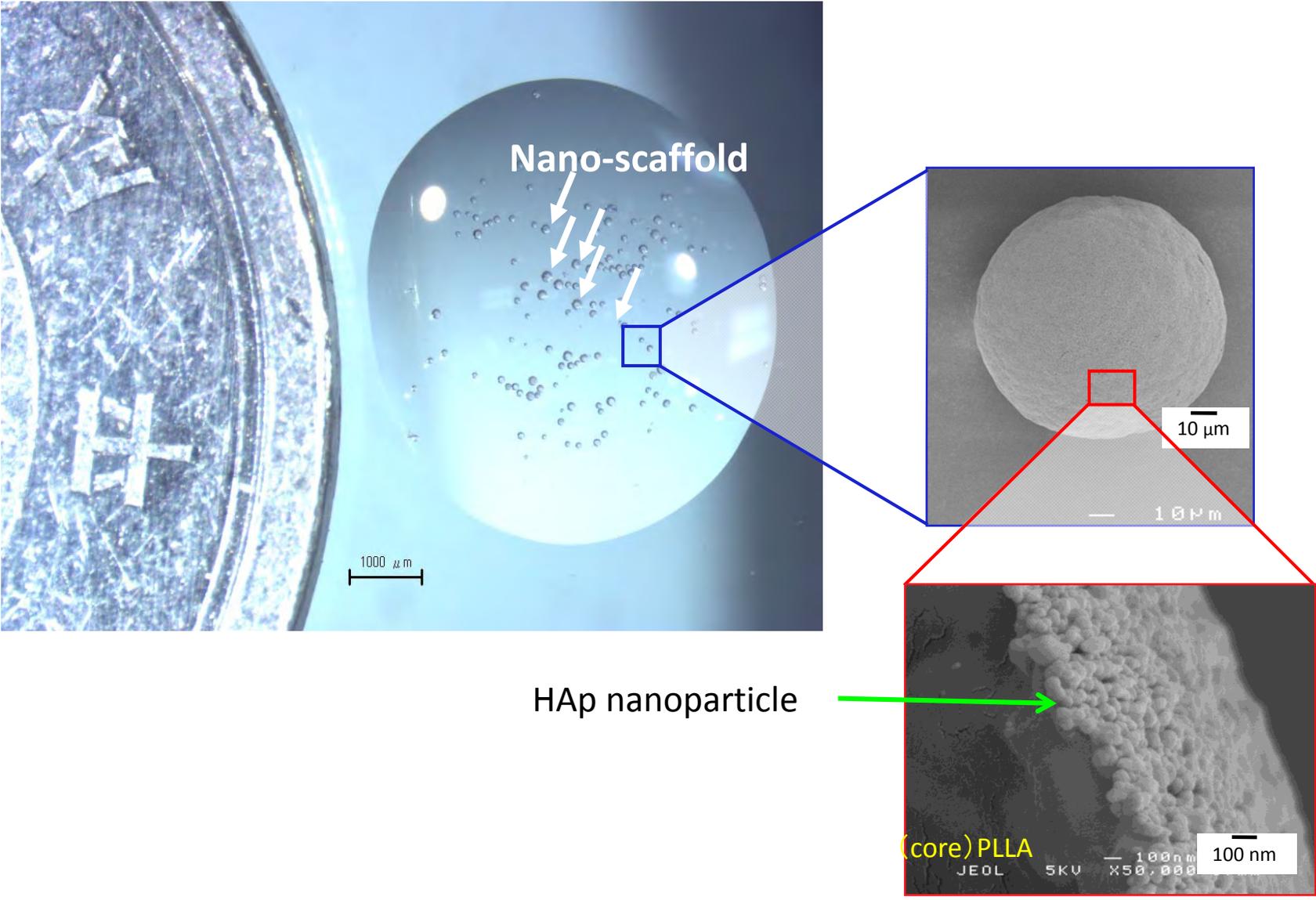
人工血管

ナノスキャフォールド(Nano-scaffold: NS)

世界で初めての微粒子細胞足場



ナノスケフォールド

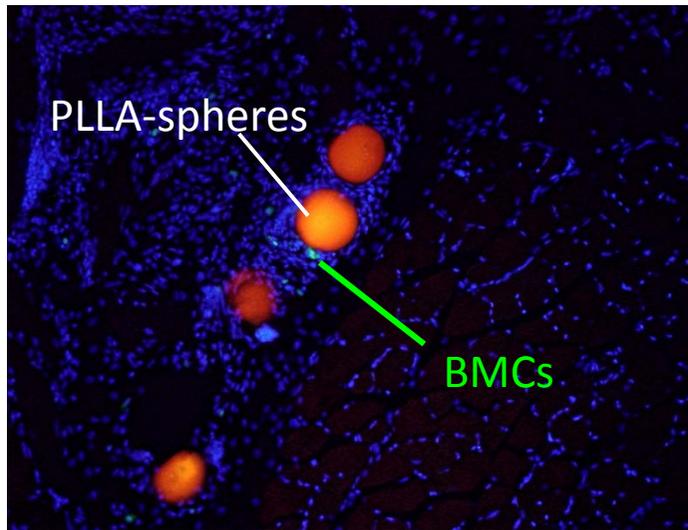
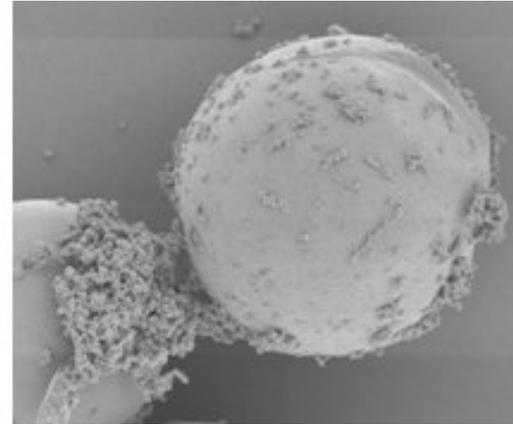
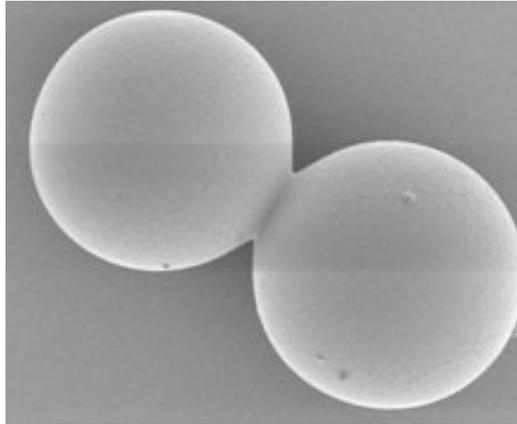


HAp nanoparticle

Fractured cross section

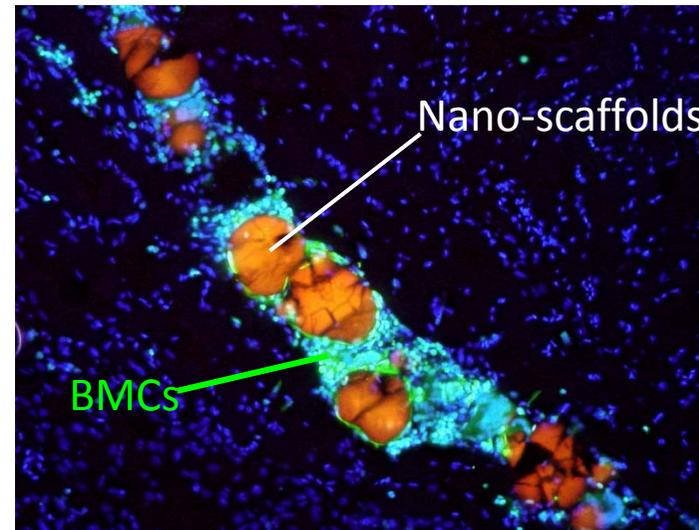
ナノ Scaffold への細胞接着

Scanning electron microscope (SEM) observation



PLLA-sphere + BMCs (day7)

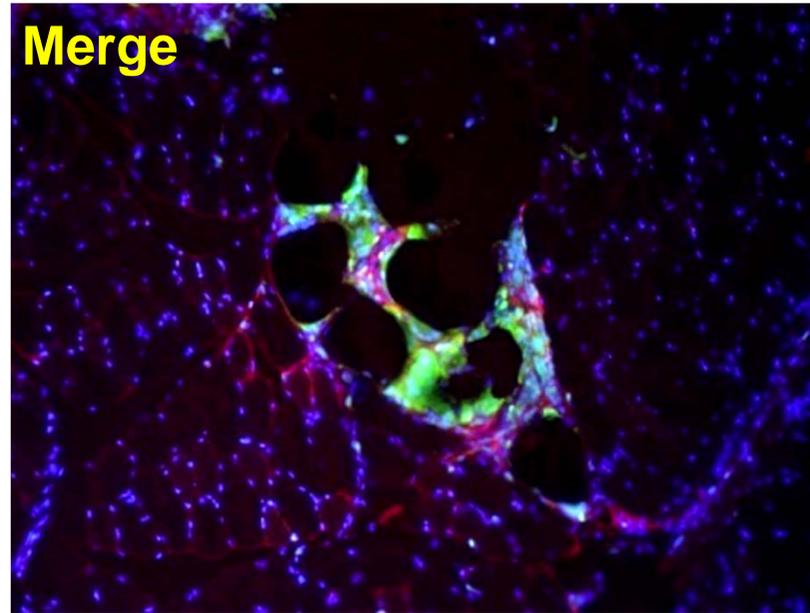
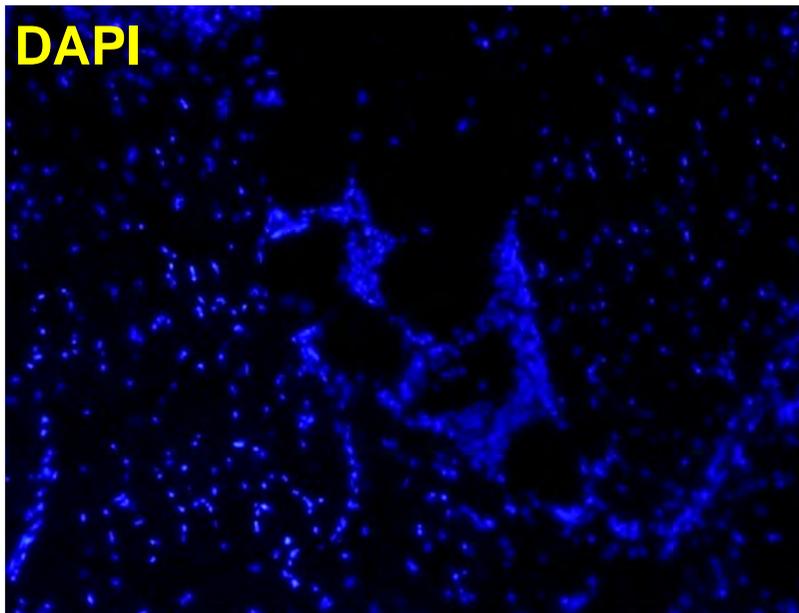
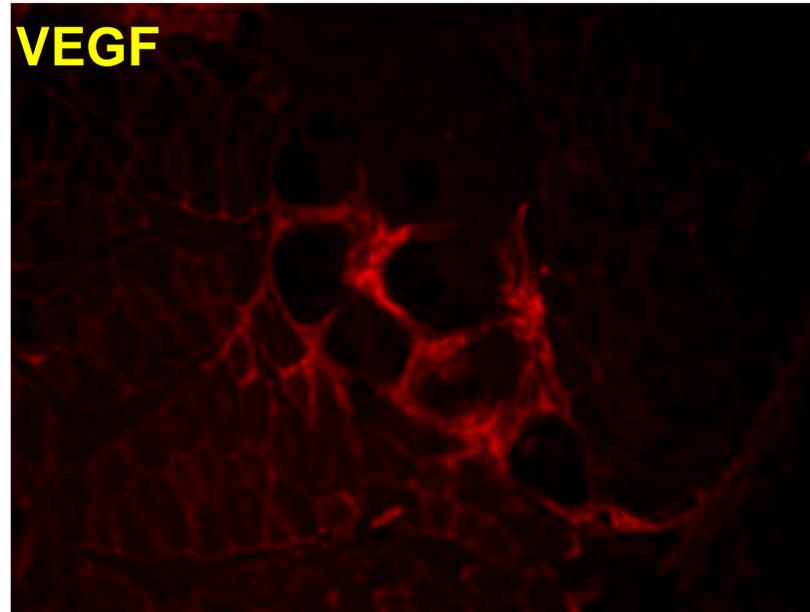
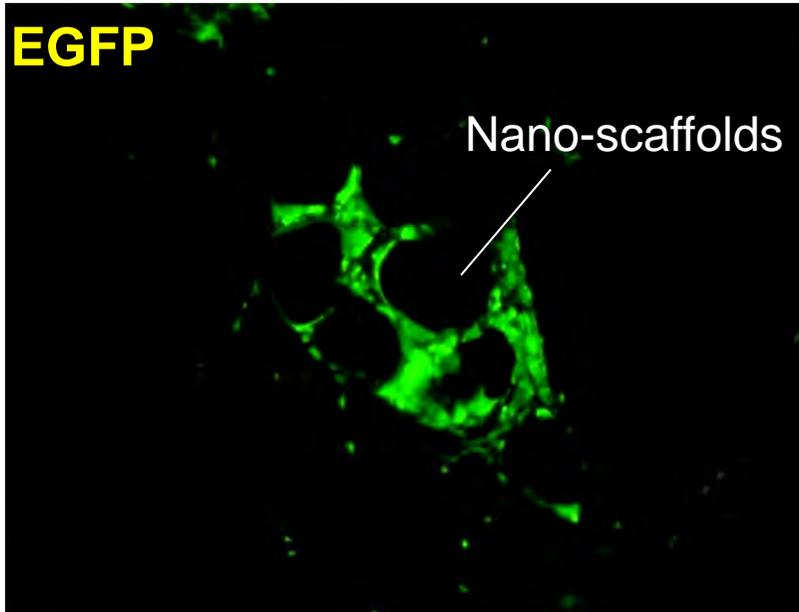
約15%の細胞が残存



Nano-scaffolds + BMCs (day7)

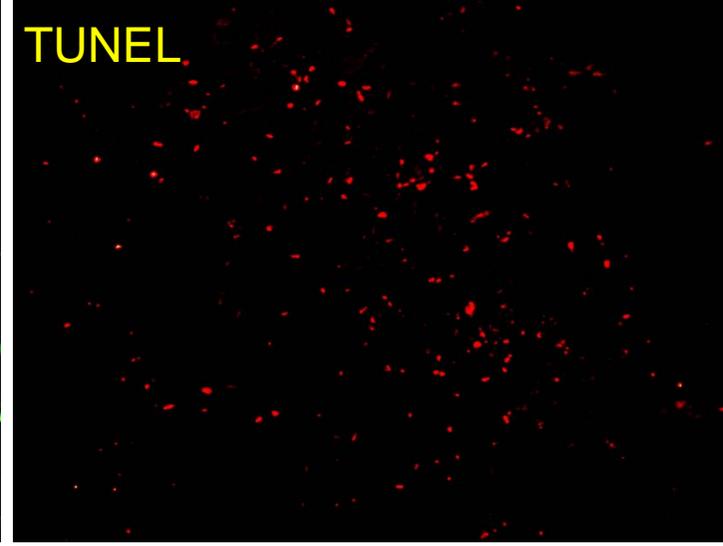
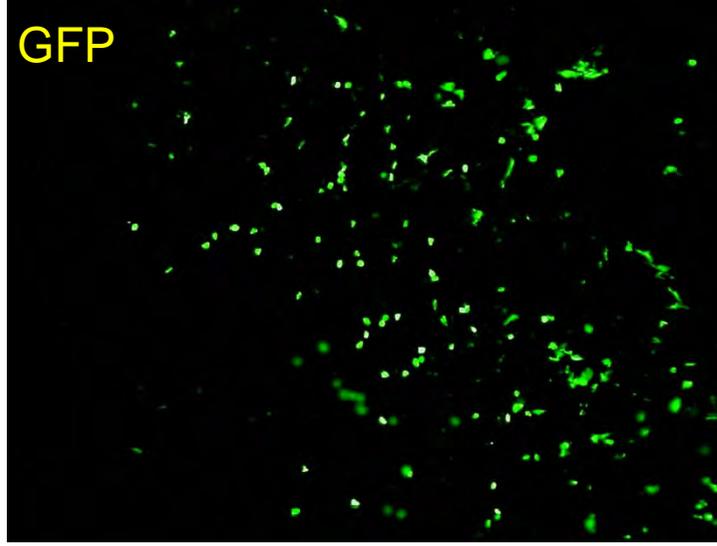
約70%の細胞が残存

移植細胞からのVEGFの分泌

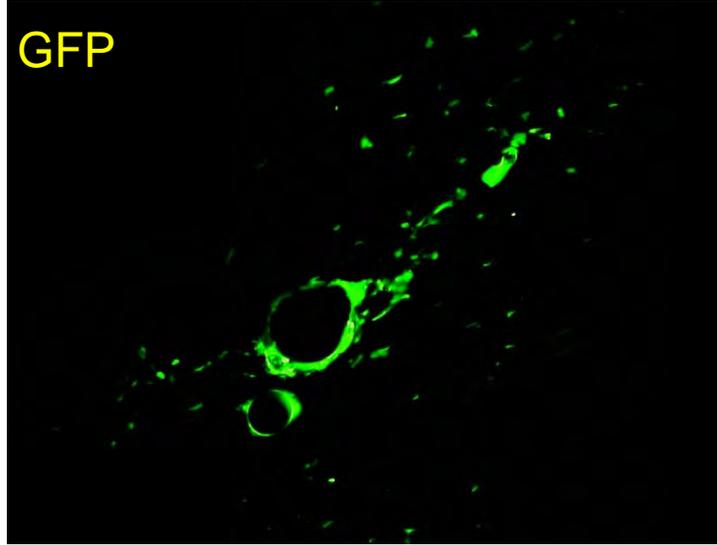


移植10日目の移植細胞の生存

骨髄細胞のみ移植

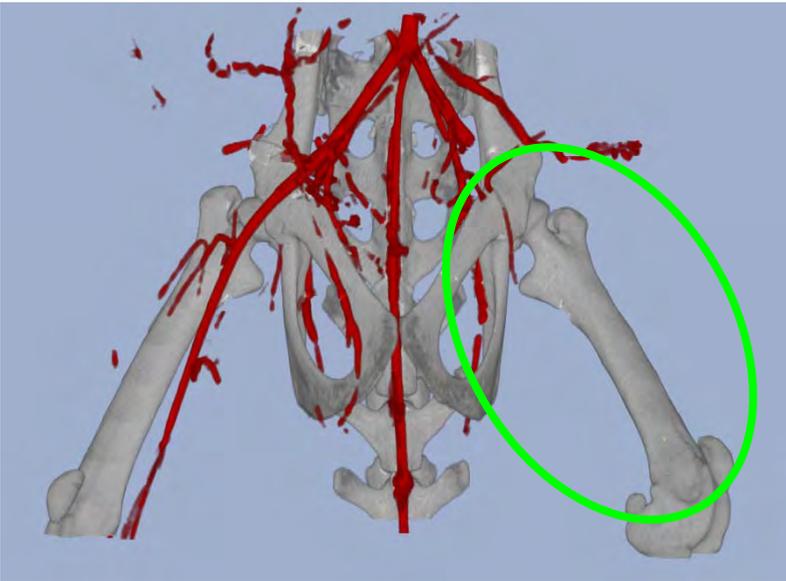


骨髄細胞
+ ナノスキャフォールド

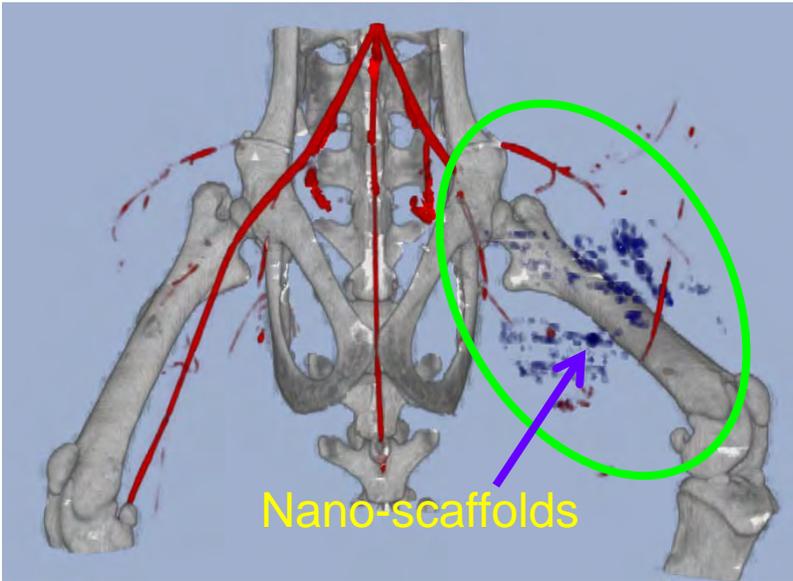


3D-CT Angiography

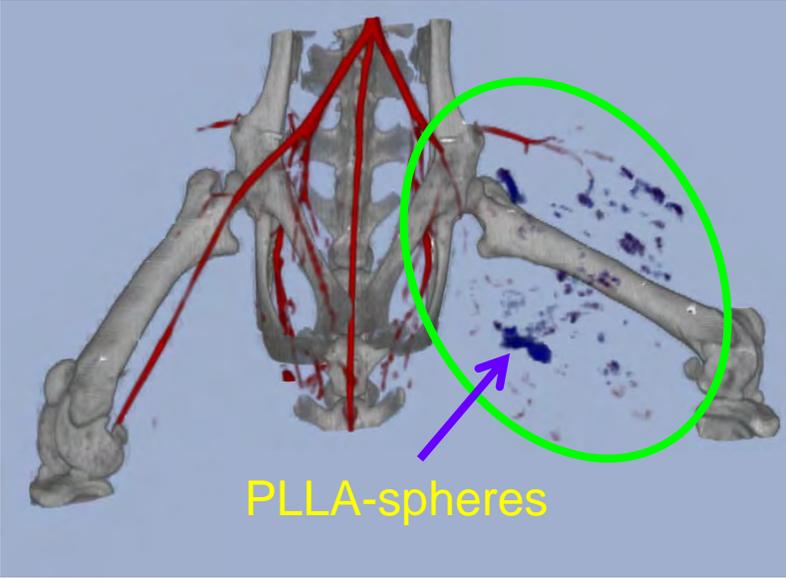
Just after operation



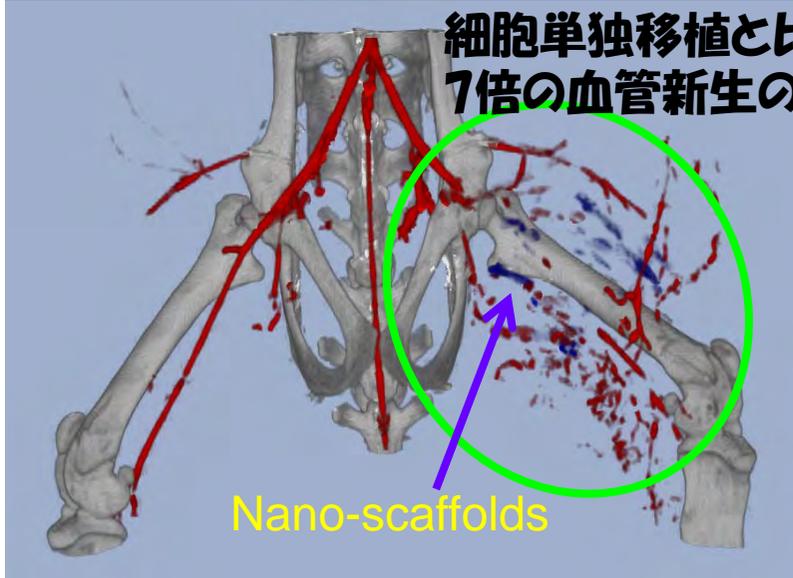
Nano-scaffolds alone (day7)



PLLA-spheres + BMCs (day7)



Nano-scaffolds + BMCs (day7)

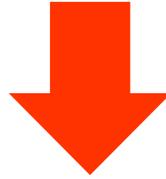
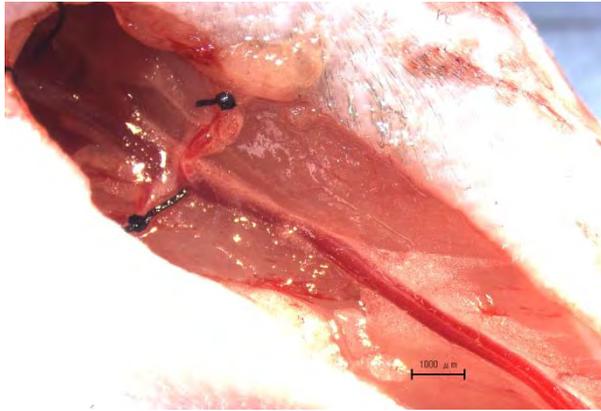


細胞単独移植と比べて
7倍の血管新生の増加

Nano-scaffolds

虚血モデルマウス

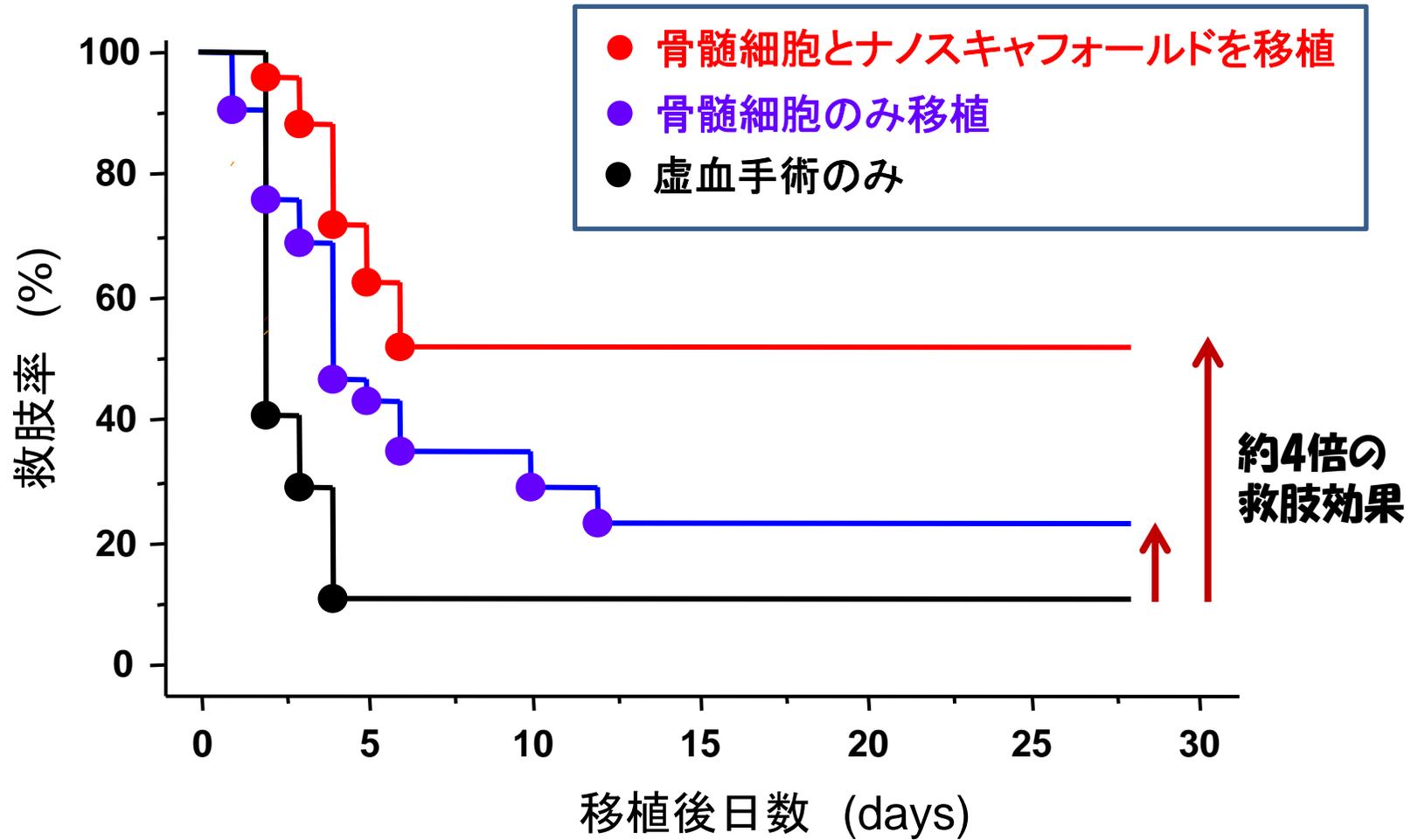
(Mouse BALBc-A-jcl 8 to 10 weeks old ♂)



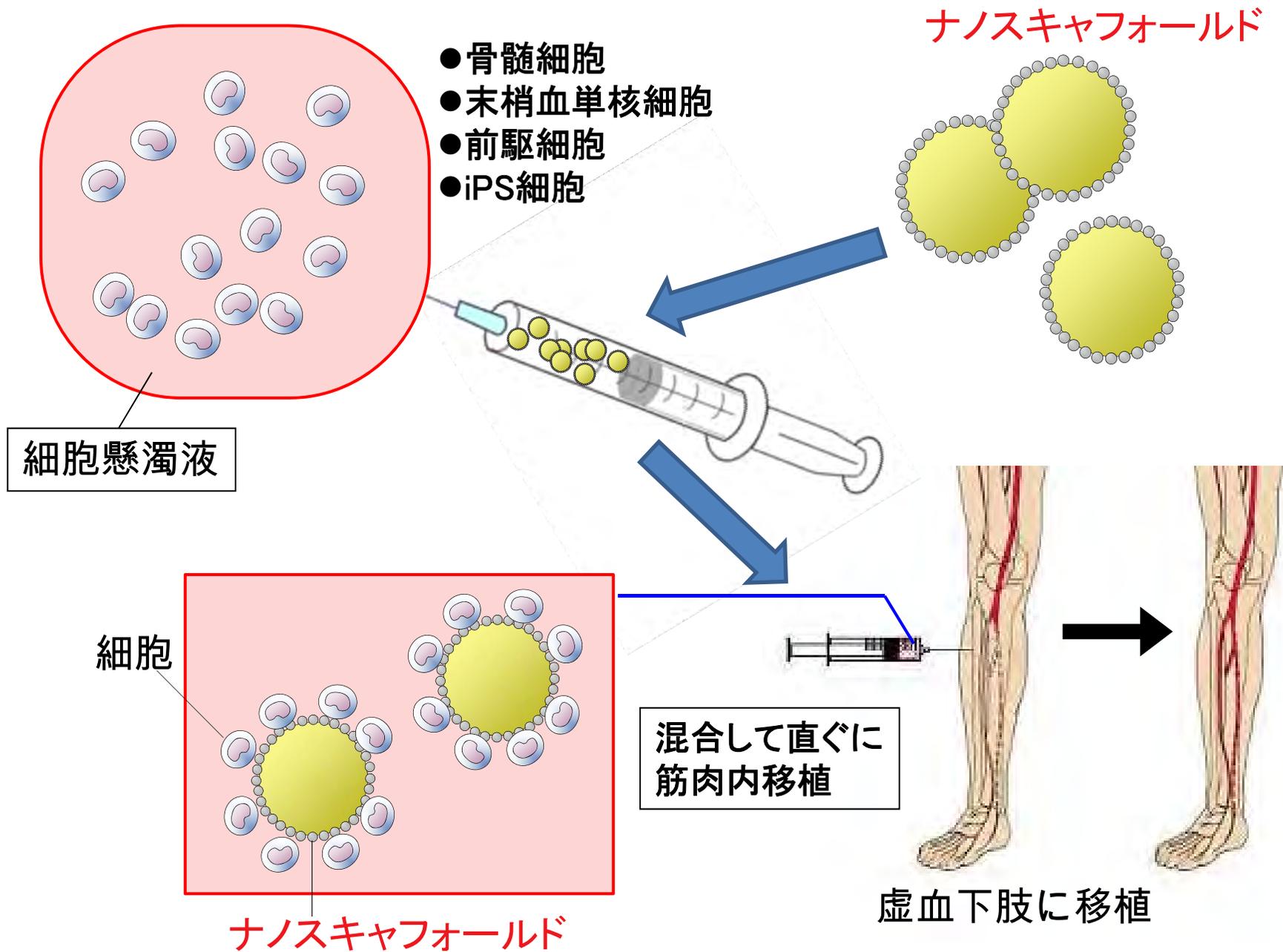
壊死

救肢

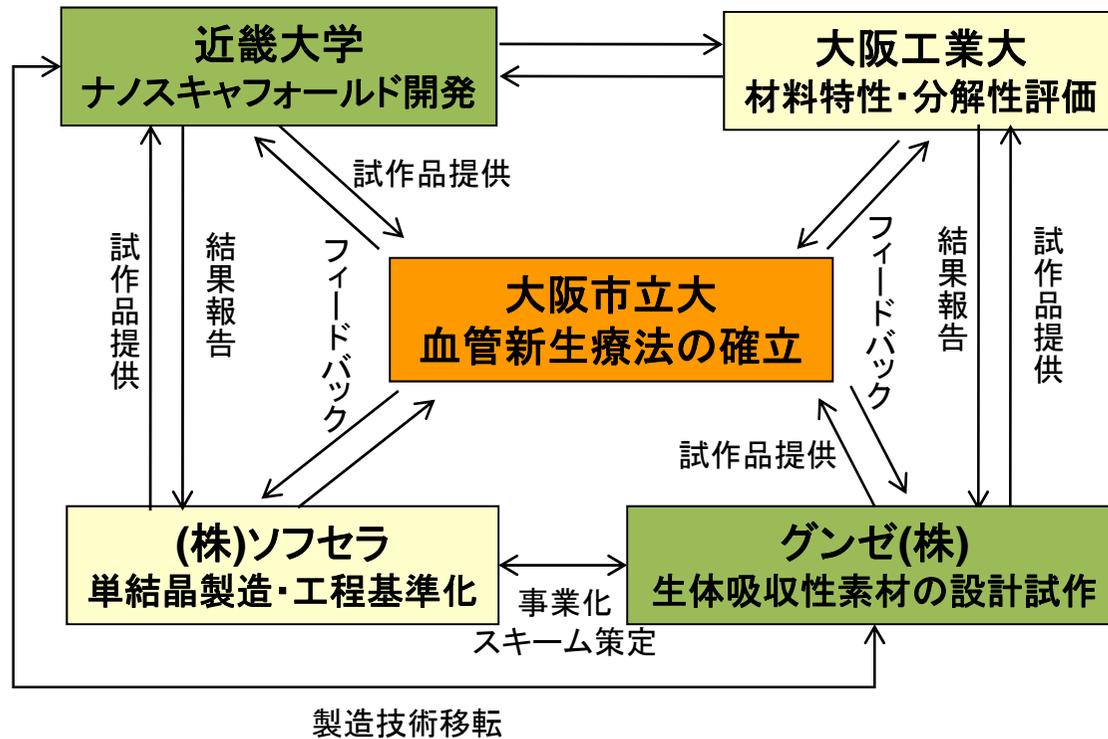
下肢壊死回避率



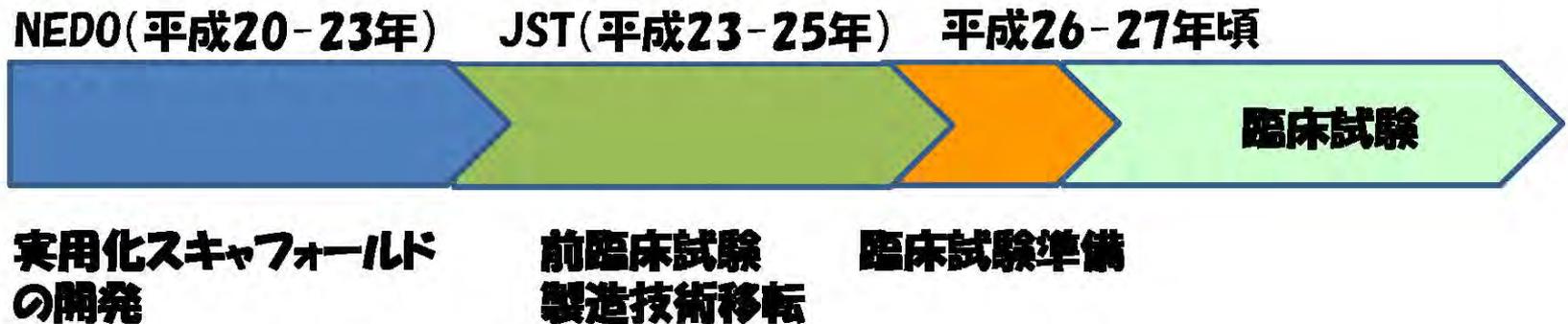
治療方法のイメージ



実用化に向けての研究開発グループ



現在までの経過と今後の展開



骨髓細胞だけではなく、iPS細胞をはじめとした様々な細胞に対して使え、治療法について肢壊疽だけではなく、今後心筋梗塞や、脳梗塞への応用が期待できる。

要約

- **注射針で細胞と一緒に筋肉注射できる初めての細胞足場粒子を開発。**
既に臨床応用されているポリ乳酸などの生体吸収性ポリマーと、骨や歯の成分であるハイドロキシアパタイトをナノテクノロジーを用いて作成した。
- **血管新生療法の治療効果を飛躍的に高める。**
移植細胞を局所に維持できる(移植1週間後では従来の4-5倍の移植細胞が局所に留まる)。血管新生効果が約7倍高い。救肢効果が約4倍高い。
- **安全性が高い**
治療効果がなくなれば生体内で安全に分解吸収される。ゼラチンやコラーゲン等の生物由来成分を含まない(未知の感染症の危険がない)