

先天性心疾患領域における再生医療

東京女子医科大学心臓血管外科
新岡 俊治

本論文は、循環器領域におけるティッシュエンジニアリングの過去、現在、未来を俯瞰的に総括された優れた総説論文と思います。私たちの論文も多数引用していただき、適切な考察を加えてくださったことに感謝いたします。先天性に限らず、心血管領域における再生医療について、私自身の一考察を記述させていただきます。

再生医療、とりわけティッシュエンジニアリングは元来、臓器移植治療の代替として提唱された概念でしたが、近年では循環器領域で趨勢をきわめています。この領域は、本邦が世界をリードしている数少ない医療分野です。虚血肢に対する細胞治療はすでに本邦で30施設200例以上の臨床例が報告されました。私たちは生体吸収素材と自己細胞を利用する大口径血管移植を45症例で施行しました¹⁾。循環器領域のティッシュエンジニアリングの最大の利点は播種された細胞が直ちに流血中から酸素、栄養供給が可能であることで、細胞が生存する可能性が高く有利だと考えられます。最近、当教室の松村らは、標識された自己骨髄細胞が移植されたティッシュエンジニアリング血管の中で生着し、内皮細胞、平滑筋細胞に分化しているというエビデンスを示しました²⁾。この結果は血管細胞を播種していた以前のの方法の結果とも一致し、さらに今回の小澤らのエレガントな実験でも追認されました。一方、細胞を播種しない場合でも、ある程度の組織構築は認められますが、できた血管の成熟度は低く、線維性組織として退縮したり閉塞する例も高い頻度で認められます。これは、組織形成に關与する細胞が流血中から移動する血管前駆細胞の場合は良好な結果が得られるが、線維芽細胞のような線維化を来す細胞が最初にmigrateした場合は結果が不良となることを意味します。migrateしてくる細胞の制御ができず、きわめて個体差が大きく安定した臨床成績が得られない現時点では、臨床手法として選択するのが困難です。われわれは、現時点では細胞播種を行ってから吸収素材を移植するほうが臨床上有利であると考えています。

この数年で、心筋再生医療についても数多くの論文が発表され、興味深い研究が全世界で進行中です。再生医療における最大重要項目である“細胞”の起源についても、さまざまな可能性が模索されています。到達目標として、

心筋内血管新生を目指す方法と、心筋そのものを再生させる方法とで大きな違いがありますが、現在の研究レベルでは、胎児心筋細胞、新生児心筋細胞、平滑筋細胞、骨髄中間葉系幹細胞、ES細胞などが主に小動物の研究で使用されています。自己骨格筋サテライト細胞、自己骨髄単核球成分ではすでに臨床での心筋内注入が報告されています。自己骨格筋細胞は、心筋内で生存しても決して心筋細胞化することはなく、心筋症における心拡大を防ぐ防波堤にしかならないと多くの研究で結論される一方では、サテライト細胞から何らかのサイトカインが放出され、心筋間質マトリックスのリモデリングを抑制し、結果として心機能を改善するという仮説も発表されています。骨髄細胞の心筋内注入療法に関しては、エビデンスが得られていないと、臨床応用に警鐘を鳴らす論文も発表されています^{3,4)}。現状で外科的バイパス手術不可能な領域(no option狭心性)に骨髄細胞治療を施行し、心筋再生ではなく血管新生を期待することに関しては、十分なインフォームドコンセントが得られれば倫理的に問題はないと個人的には考えています。今後、臨床面から心筋内細胞治療に関して、確実な有効性の検証(エビデンス)が後追いで得られることを期待しています。ちなみに、2004年アメリカ胸部外科学会では、驚くべき論文がすでにピッツバーグのグループから報告されました。彼らは、術前LVEF < 35%の虚血性心疾患症例でCD34+ / CD45- 細胞の心筋内注入のみを行った群10例と冠動脈バイパス術のみを施行した群10例をprospective randomized studyとして比較し、6カ月後の検査で、細胞治療群の平均駆出分画率(EF) = 46.1%、バイパス群の平均EF = 37.2%で、細胞治療の有効性を報告しました⁵⁾。

患児自身の細胞を使用する再生医療、ティッシュエンジニアリングは、現在補 材料の欠落のため外科治療法の限られている小児疾患において、治療法の選択肢を広げ、有効な治療手段となり得ます。本再生医療では、患児にとって有効な治療効果が得られることが絶対で、その場合はメカニズム、理由は臨床応用の後から解明されても一向にかまわないと考えています。心臓移植での歴史がそうであったように、患者に福音があれば、移植免疫学等の学問は後から付いてきてよいのです。臨床と同時に研究面でも、遺伝子レベルでのメカニズムの解明を進め、より効果的な再生医療が発展することを祈念いたします。

【参考文献】

- 1) Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N, et al: Mid-term clinical result of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 (In press)
- 2) Matsumura G, Miyagawa-Tomita S, Shin'oka T, et al: First evidence that bone marrow cells contribute to the construction of tissue-engineered vascular autografts in vivo. *Circulation* 2003; 108: 14: 1729–1734
- 3) Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 664–668
- 4) Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, et al: Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428: 668–673
- 5) Patel AN, Vina RF, Geffner L, et al: Surgical treatment for congestive heart failure using autologous adult stem cell transplantation: A prospective randomized study. *American Association for Thoracic Surgery 84th Annual Meeting, Program Book, 2004, pp50*