

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心臓 (2013.01) 45巻1号:118~121.

虚血性心疾患に対する心筋再生医療

竹原有史

## 虚血性心疾患に対する心筋再生医療

竹原有史 (京都市立医科大学大学院医学研究科循環器・腎臓内科学部門)

### ● はじめに

虚血性心疾患に対する再生医療は、従来の循環器医療では治療困難な虚血性心疾患患者に対し1990年代後半から始まった全く新しい治療概念である。心筋虚血により傷害された心臓を修復するために、自らの体内に眠るさまざまな前駆細胞や幹細胞を用いて心臓を構成する心筋、血管を再生するこの治療は、当初の急性心筋梗塞患者への血管再生治療から、現在では心臓移植が対象となるような予後不良の重症虚血性心疾患に対する心筋再生治療へ、治療の対象と方法の深化がより一層、進んでいる。本項では、海外ならびに本邦において実施されている臨床試験を最新の研究結果とともに、「今、どこまで進んでいるか」に焦点を当て心筋再生治療の展望を概説する。

### ● 虚血性心疾患に対する再生治療の始まり

世界で最初に実施された虚血性心疾患に対する再生医療はサイトカインを用いた血管新生療法であるが、血管内皮増殖因子などによる遺伝子治療ではいずれもその有効性が確認されなかった。一方、循環血液中には成熟した血管内皮に分化可能な血管内皮前駆細胞が含まれていることが1998年に報告され、この細胞を豊富に含む骨髓単核球分画を経動脈的に移植する方法を用いて、世界初の細胞を用いた再生医療が急性心筋梗塞患者に対して開始された(図1)。しかし、ヨーロッパで実施された代表的な臨床試験であるBOOST試験とREPAIR-AMI試験では、有害事象は認めなかったものの心機能保持効果はプラセボと比し数%と当初期待されたレベルには程遠く、標準治療として定着することは難しかった。さらに、対象を陳旧性心筋梗塞患者とし骨髓単核球細胞を冠動脈移植投与したTOPCARE-CHD試験が実施されたが、移植6カ月後の心機能はプラセボに対しても

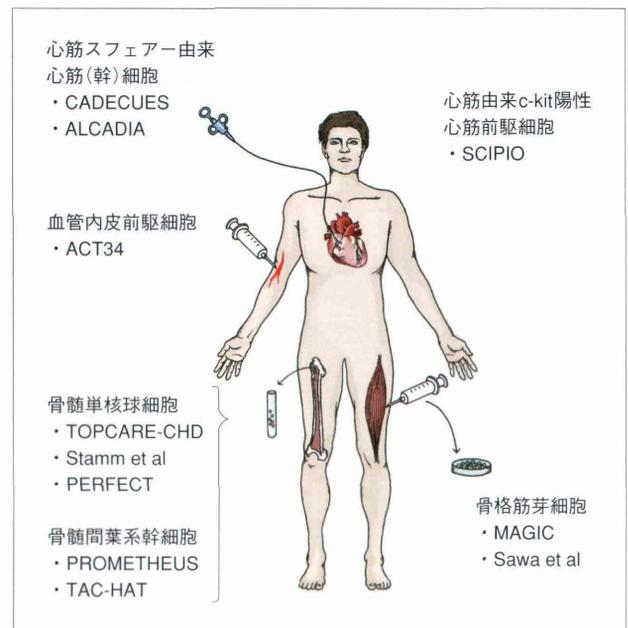


図1 虚血性心疾患患者に対する心筋再生医療

細胞移植群で2.9%の改善に留まっている。現在では、ヨーロッパ心臓病学会のtask forceにおいても発症12時間以上を経過し通常の血行再建術によっても予後不良が予測される急性心筋梗塞患者に対してのみ骨髓単核球を使った血管新生治療が有効である可能性が示唆されているに過ぎない。

一方、骨髓細胞以外では心保護作用のあるサイトカイン導入療法の担体として骨格筋芽細胞の移植治療も試みられ、冠動脈バイパス術時に骨格筋芽細胞の心筋移植を行ったのがMAGIC試験である。しかし、プラセボ二重盲検試験の結果、治療6カ月後の心機能改善に有意差は認められなかった。これらの虚血性心疾患に対する第1世代ともいえる再生医療の結果より、現在までのサイトカイン、細胞を用いた血管新生療法では、障害心筋の機能再生は実現困難であるというのが現時点での結論であろう。

表 現在進行中の心筋再生医療臨床試験

試験名	細胞	左心機能	移植法	開始	フェーズ	症例数
PERFECT	CD133骨髄細胞	< 35%	心筋注 + CABG	09.7	II	142
MARVEL	骨格筋芽細胞	< 35%	心内膜心筋注	07.6	II, III	170
PROMETHEUS	骨髄間葉系	15~50%	心筋注 + CABG	07.11	II	45
TAC-HFT	幹細胞	20~50%	心内膜心筋注	08.8	II	60
CADUCEUS	Cardiosphere細胞	25~45%	冠動脈注	09.5	I (random)	25
SCPIO	心筋前駆細胞	< 40%	冠動脈注	09.6	I (non-random)	23
ALCADIA	心筋幹細胞	15~35%	心筋注 + CABG + DDS	09.9	I	6
TICAP	心筋幹細胞	機能的単心室	冠動脈注	11.1	I	7

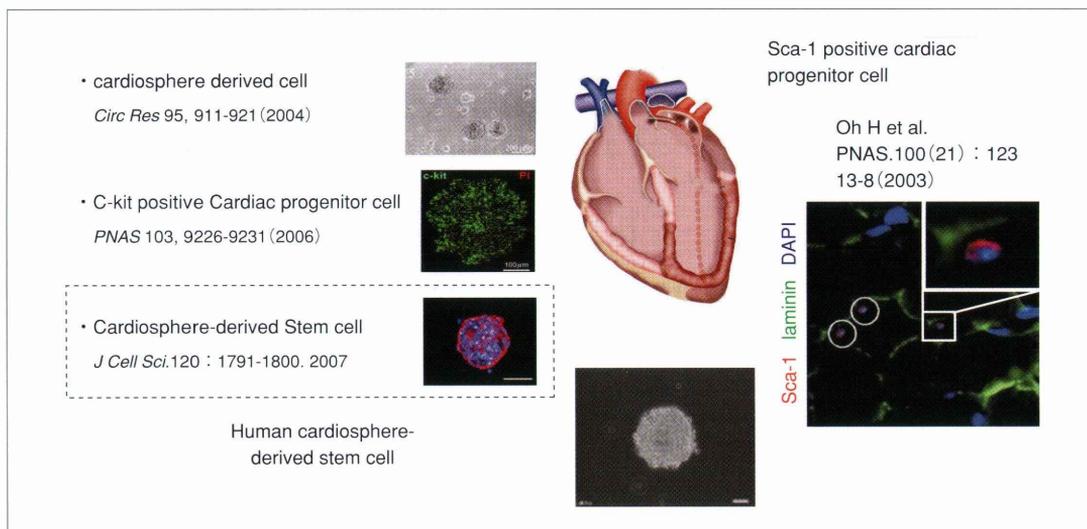


図 2  
心臓由来 心臓前駆・  
幹細胞

### ● 心筋再生への挑戦

それでは、そもそも障害心筋は再生可能なのだろうか。一般的に成熟心筋細胞は分裂・増殖しないため、長い間心臓は再生しない臓器と定義されてきた。しかし、近年報告された心筋細胞置換、すなわち古く寿命を終えた心筋細胞は新規の心筋細胞に置換されるというこの概念は、心臓自体の再生の可能性を論じたものである。そして、この新規に発生する心筋細胞の供給源として、骨髄および自己心筋内のニッチに存在し、心筋細胞に分化可能な内在性幹細胞の存在に注目が集まっている。

この視点に基づき心筋分化能を有する組織幹細胞を用いた再生医療が、第2世代の虚血性心疾患に対する心筋再生医療として2007年から開始されている(表)。

まず骨髄由来の間葉系幹細胞であるが、限定的であるものの心筋分化能を有することが従来よりよく知られており、この細胞を用いた心筋再生医療が移植方法の異なる2つの臨床試験において実施されている。

一方、2002年に発見された心筋由来前駆・幹細胞は、自家由来組織幹細胞の中で最も心筋分化能が高い細胞として知られており、自家移植可能な心筋再生医療の最も有力な細胞として注目が集まっている(図2)。現在までに報告されている心筋由来前駆・幹細胞はc-kit陽性を特徴とする心筋前駆細胞とcardiosphereを形成する心筋前駆・幹細胞の2種に分類されており、米国ではc-kit陽性心筋前駆細胞を用いたSCPIO試験、cardiosphere細胞を用いたCADUCEUS試験、本邦ではcardiosphere由来心筋幹細胞を用い



図3  
自家心筋幹細胞を用いた  
心筋再生医療(ALCADIA  
試験)

たALCADIA試験が2009年に同時に開始されている。SCIPIO試験では心臓手術時の右心耳から、CADUCEUS試験では心筋生検法で得られる微小心筋生検組織から細胞を単離・培養しており、採取・培養された細胞は異なるがいずれの試験でも投与法は経冠動脈投与が採用されている。その結果、SCIPIO試験は非ランダム試験ではあるがコントロールとしたCABG後プラセボ投与患者7名に比し、16名の細胞投与群で平均8.2%のLVEF改善を認めたと報告されている。一方で、CADUCEUS試験は第1相試験ながらランダム比較かつ用量漸増試験を実施しているが、左室駆出率の改善率が2%とプラセボ投与群との間に有意差を見いだせなかった。移植細胞に違いはあるが、同じ心筋由来であり、対象と投与方法も類似した2つの試験の乖離した結果より、最終的な結論は後期2相試験後に委ねられるであろう。

### ● 次世代の心筋再生治療

しかし、第1世代、第2世代の心筋再生医療は基

本的には細胞移植単独治療であり、再生臓器置換の実現には至っていない。冠動脈投与は最も低侵襲であり、SCIPIO試験、CADUCEUS試験においてもこの方法が採用されているが、間葉系幹細胞など細胞径の大きな幹細胞投与による冠動脈末梢塞栓の懸念と、移植細胞の90%以上が失われる低い組織生着率が問題点とされている。一方、虚血性心疾患においては心臓バイパス術と併用する直視下細胞移植が最も一般的であり、経冠動脈投与より高い細胞生着が報告されている。しかし、この方法であっても移植部位の虚血心筋の環境下では細胞単独移植では80%以上の移植細胞が失われるため、細胞生着率を向上させる方法の開発が必須である。

その解決法として本邦では世界に先んじて組織工学を応用したハイブリット治療の開発が進められている。その1つはゼラチンハイドロゲルなどによるサイトカイン徐放システムであり、本邦において2009年から開始したALCADIA試験は自家心筋幹細胞移植とbFGF徐放投与による細胞移植と組織再生工学に

	第1世代 (2000～2008)	第2世代 (2009～)	次世代
骨髄細胞	BOOST ASTAMI REPAIR-AMI	TOPCARE-CHD	
内皮前駆細胞		ACT34-CMI	
骨格筋芽細胞	MAGIC MARVEL	Miyagawa et al.	
間葉系幹細胞		Stamm et al. TAC-HAT PROMETHEUS	
心筋前駆・幹細胞		SCIPIO CADUCEUS	ALCADIA
iPS/ES細胞			? Direct reprogramming?
再生工学		Biodegradable scaffold Cell sheet technology	

図4 心筋再生医療の現状と展望

よる次世代の心筋再生治療である(図3)。右心室より心筋生検で得られた微小心筋組織から心筋幹細胞を単離・培養し、bFGF徐放シートとともに冠動脈バイパス時に移植するこのハイブリッド治療は、第1相臨床試験として症例数6例を目標とし、すでに全例の患者で細胞移植治療が終了している。いずれの症例においても有害事象の発生なく、従来のCABG併用細胞移植治療の臨床試験の結果と比較しても、術後心機能の良好な改善を認めており、左室駆出率が10%を超える治療効果は今後の治療開発に大きな期待がよせられている。

最後に、ヒトES細胞の臨床応用が困難である現在、次世代の細胞として現在最も注目されている細胞が、iPS細胞を始めとしたリプログラミング細胞である。iPS細胞由来分化心筋細胞による心筋再生医療への応用、遺伝子導入による体細胞からのダイレクトな心筋細胞誘導など、細胞のリプログラミング技術の発達によりその可能性はさらに広がりつつある。リプログラミング細胞は、作成期間や増殖能、分化抵抗

性細胞による奇形腫形成など臨床応用にはいまだ解決すべき課題も少なくないが、ES細胞の抱える課題を克服した自家移植可能な多能性幹細胞であり、今後のさらなる研究が待たれるところである。

ここまで、細胞移植による心筋再生医療の現状を臨床試験の進展とともに振り返った(図4)。現在までに実施された臨床試験は症状の安定した虚血性心疾患患者が対象で、心不全を有する虚血性心疾患患者を対象とした心筋再生治療はまだ始まったばかりである。移植細胞、移植法そしてその組み合わせそれぞれにriskとbenefitがあり、現状ですべての循環器疾患患者に最適な心筋再生医療の開発はいまだ道半ばである。今後、心筋幹細胞、iPS細胞による心筋再生医療の開発が期待されるとともにその問題点も明らかになるであろう。真に心筋再生を必要とする多くの循環器疾患患者に、一刻も早く最適な心筋再生医療が提供可能となるよう、さらなる研鑽が求められている。

(ラジオNIKKEI心臓財団虚血性心疾患セミナーより)