

末梢血血管幹細胞を用いた新しい組織再生治療 ～今後の展望～

順天堂大学医学部形成外科学講座 田中 里佳

1997年に成体血管幹細胞である血管内皮前駆細胞(Endothelial Progenitor Cells, EPC)が発見されてからEPCを用いた血管再生治療や組織再生治療が末梢動脈疾患(Peripheral vascular disease, PAD)を始め、虚血性心疾患、難治性糖尿病性潰瘍などの疾患に対して基礎研究をもとに臨床研究が開始され良好な結果が得られている。^{1,2)} EPCはCD34とCD133の細胞表面抗原を有し骨髄と末梢血の単核球成分として成体内に存在するため骨髄または末梢血の単核球成分かCD34陽性またはCD133陽性細胞を採取してEPCとして移植する血管・組織再生治療方法が行われている。

我々も糖尿病難治性潰瘍患者に対するG-CSF動因自己末梢血CD34陽性細胞移植 PhaseI/IIaの臨床研究を行い一定の安全性と有効性を証明した。³⁾ しかし、現在行われているEPC移植にはいくつかの問題点が存在する。ひとつは患者から採取できるEPCの数である。もう一つは患者のEPCの質(機能)である。骨髄と末梢血単核球中のCD34陽性細胞は白血球の1%未満とごくわずかであることから、ただ単に末梢血を採取し、CD34陽性細胞を分離しても十分な細胞数を確保できない。⁴⁾ 現在、顆粒球増殖因子(G-CSF)を移植前に1週間投与して骨髄と末梢血のEPC数を体内で増やし採取する方法が取られているが、それでも採取できる数は限られ、大量にEPCを採取するためには大量の骨髄と末梢血を患者から採取する必要があり患者に対する身体的負担が増す。また、実際に移植を受ける患者は高齢でありさまざまな基礎疾患を有している場合が多いため末梢血循環EPC数が減少するだけでなくその細胞機能も低下している。さらに我々が実施した臨床研究にてEPC移植効果と移植EPCの血管再生能とに相関関係が認められ、機能が高いEPCを移植することが良好な組織再生治療効果をもたらすということが明らかになった。当然のことながら、疾患により量と質が低下したEPCによる自己EPC移植は十分な治療効果が期待できない。⁵⁾

我々が理想とする血管・組織再生治療は以上の問題点を克服し低侵襲でありかつ量と質の高いEPCを確保でき安全に移植できる治療である。そこで、簡単に自己細胞が採取でき量と質が確保できる新しいEPC移植による血管・組織再生治療を開発する必要性を感じ、独自で開発した無血清生体外増幅培養法(Quality and Quantity Culture: QQc)を用いた新しい再生治療を確立するため基礎研究を開始した。我々は過去に糖尿病マウスを用いたQQcの有効性を報告している。糖尿病マウスを一週間QQcで培養すること



NEWS
LETTER

日本創傷治療学会

2013.6
No.75

●日本創傷治療学会事務局

〒160-8582

東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部外科学教室内

tel.03-3351-4774

fax.03-3355-4707

e-mail: info@jswh.com

URL : <http://www.jswh.com>

でEPC数は300～400倍に増幅し、血管再生能は約5倍に改善し、マウス潰瘍モデルに移植することで非移植群に比べ一週間以上早い創傷治癒効果や皮膚組織再生能を認めた。2012年度の日本創傷治癒学会では糖尿病患者末梢血CD34陽性細胞によるQQcの有効性を*in vitro*で血管再生能、*in vivo*で皮膚再生能を検証し報告した。結果、糖尿病患者末梢血CD34陽性細胞数を3倍、血管再生能は6倍に改善し、ヌードマウス潰瘍モデルへの移植結果も高い創傷治癒促進効果、皮膚組織再生効果が認められた。しかし、本方法では採血のみで、現在行われている血管再生治療以上に必要なEPC数を確保することは出来ていないため今後さらなる改良が必要であると考え、ハイブリッド型無血清生体外増幅培養法(Hybrid QQc)を考案し現在その有効性を検証している。Hybrid QQcによる効果的かつ効率的な血管再生治療が確立された際には少量の細胞から量と質を改善したEPCが確保されること、採血のみから細胞が採取できることから患者の身体的負担を軽減できることで、より効果的な血管再生療法が開発されることになる。今後 Hybrid QQc の *in vitro*, *in vivo* の有効性を報告し、臨床研究へ進む予定である。

[参 考 文 献]

1. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T: Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000;97:3422-3427
2. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997;275:964-967
3. Tanaka R, Masuda H, Kato S, Imagawa K, Kanabuichi K, Nakashioya C, Yoshida F, Fukui T, Ito R, Kobori M, Wada M, Asahara T, Miyasaka M: Autologous G-CSF mobilized peripheral blood CD34(+) cell therapy for diabetic patients with chronic non-healing ulcer. Cell transplantation 2012; 2012 Oct 25. In press
4. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, Levine JP, Gurtner GC: Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. Circulation 2002;106:2781-2786
5. Tanaka R, Wada M, Kwon SM, Masuda H, Carr J, Ito R, Miyasaka M, Warren SM, Asahara T, Tepper OM: The effects of flap ischemia on normal and diabetic progenitor cell function. Plastic and reconstructive surgery 2008;121:1929-1942

一般社団法人 日本創傷治療学会 役員紹介

本年1月からの本学会法人化に伴い、同月の理事会および3月の社員総会(評議員会)における決議を経て、以下の役員(敬称略・五十音順)が学会のさらなる発展のために尽力することとなりました。

会員の皆様にはますますのご支援・ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

- | | | |
|--------|-------|--|
| ■名誉理事長 | 北島 政樹 | (国際医療福祉大学 学長) |
| ■理事長 | 徳永 昭 | (日本医科大学武蔵小杉病院 消化器病センター) |
| ■理事 | 赤坂 喜清 | (東邦大学大学院医学研究科先端医科学研究センター 組織修復・病態制御学部門) |
| | 岡田 保典 | (慶應義塾大学医学部 病理学教室) |
| | 小野 一郎 | (札幌医科大学医学部 皮膚科) |
| | 北野 正剛 | (大分大学 学長) |
| | 真田 弘美 | (東京大大学院医学系研究科 老年看護学/創傷看護学分野) |
| | 鈴木 茂彦 | (京都大学大学院医学系研究科 形成外科) |
| | 館 正弘 | (東北大学医学系研究科 形成外科) |
| | 吉田 昌 | (国際医療福祉大学三田病院 外科・消化器センター) |
| | 吉村 陽子 | (藤田保健衛生大学医学部 形成外科) |
| ■監事 | 北川 雄光 | (慶應義塾大学医学部 外科学教室) |
| | 百束 比古 | (日本医科大学付属病院 形成外科・美容外科) |
| ■事務局幹事 | 和田 則仁 | (慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科) |

腹痛、腹部膨満感に

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

ダイ ケン チュウ トウ
ツムラ大建中湯
エキス顆粒(医療用) (薬価基準収載)



- 腸管通過障害に伴う腹痛、腹部膨満感に効果があります。^{1)~4)}
- 次の3つの機序による腸管運動亢進作用を示します。
 - 1) セロトニン3型、4型受容体を介するアセチルコリン遊離促進(イヌ、ラット、*in vitro*)^{5)~7)}
 - 2) 消化管運動亢進ホルモンであるモチリンの分泌促進(ヒト)⁸⁾
 - 3) 知覚神経におけるTRPV1チャネルを介した作用(*in vitro*)⁹⁾
- CGRP、アドレノメデュリンを介して腸管(小腸、大腸)血流量を増加させます。(ラット)¹⁰⁾¹¹⁾
- アドレノメデュリンなどを介した抗炎症作用を示します。(マウス)¹²⁾
- 副作用発現頻度調査(2010年4月~2012年3月)において、3,284例中、64例(1.9%)72件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されました。(ラット)¹³⁾
- 重大な副作用は、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)です。

効能又は効果

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

用法及び用量

通常、成人1日15.0gを2~3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

使用上の注意(全文記載)

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。] 2.重要な基本的注意 (1)本剤の使用にあたっては、患者の証(体質・症状)を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。(2)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。 3.副作用 副作用発生状況の概要 副作用発現頻度調査(2010年4月~2012年3月)において、3,284例中、64例(1.9%)72件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。(1)重大な副作用 1)間質性肺炎(頻度不明): 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。2)肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}			発疹、蕁麻疹等
肝臓		肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP等の上昇を含む)	
消化器	腹痛	悪心、下痢	腹部膨満、胃部不快感、嘔吐

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 6.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]

*その他の詳細につきましては製品添付文書をご覧ください。

【文献】 1)Yoshikawa, K. et al. Surg Today. 2012, 42(7), p.646. 2)壁島康郎ほか. 日消外会誌. 2005, 38(6), p.592. 3)三木智雄ほか. Prog Med. 2000, 20(5), p.1110. 4)Horiuchi, A. et al. Gastroenterol. Res. 2010, 3(4), p.151. 5)Shibata, C. et al. Surgery. 1999, 126(5), p.918. 6)Satoh, K. et al. Dig.Dis.Sci. 2001, 46(2), p.250. 7)Tokita, Y. et al. J Pharmacol Sci. 2007, 104(4), p.303. 8)Nagano, T. et al. Peptide Science 1998, 1999, p.329. 9)株式会社ツムラ社内資料 10)Kono, T. et al. J Surg Res. 2008, 150(1), p.78. 11)Kono, T. et al. J Gastroenterol. 2011, 46(10), p.1187. 12)Kono, T. et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2010, 4(2), p.161. 13)香取征典ほか. Prog Med. 2012, 32(9), p.1973.



株式会社ツムラ

<http://www.tsumura.co.jp/>

●資料請求・お問い合わせは弊社MR、またはお客様相談窓口まで。Tel.0120-329-970

(2013年1月制作)

■使用上の注意等の改訂には十分ご留意下さい。 VO-1001 ㊞