

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15885

研究課題名（和文）重症虚血肢に対する脂肪幹細胞移植と血管内治療のハイブリッド治療の確立

研究課題名（英文）Assessment of hybrid therapy of endovascular therapy and transfusion of adipose-derived stem cell for critical limb ischemia

研究代表者

海老澤 聡一郎（Ebisawa, Soichiro）

信州大学・医学部附属病院・講師（特定雇用）

研究者番号：50645439

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：研究開始の段階で再生医療新法が成立しており、脂肪幹細胞移植の施行が不可能な状態になってしまった。現在は多施設共同で先進医療の形で脂肪幹細胞移植を行う手続きを進めている段階である。

重症虚血肢をとりまく現状は研究開始時と大きな変化はなく、治療効果・患者長期予後を変革的に変える革新的なものはいまだ確立されていない。よって本研究の臨床的・社会的意義はいまだに高いものである。今後、脂肪幹細胞移植の実施が可能な状況になったら血管内治療による in flow の確保は出来るものの、最末端の血管形成が困難である症例にこのハイブリッド治療を提供していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化性疾患の一つである閉塞性動脈硬化症が進行すると重症虚血肢となり、下肢の切断が必要になることがある。こうなってしまうと従来の血管内治療や薬物療法では一時的に創傷治療が得られても極めて再発率が高い状況となり、複数回の入院後には結局膝下切断をしないと救命できない状況に陥り得る。

一方、脂肪幹細胞移植による再生医療も効果の検証段階であり施行できる施設は少なく昨今の再生医療新法により今は施行が出来ない状態である。本研究により血管内治療+脂肪幹細胞移植のハイブリッド治療は重症虚血肢により大事な足を失う危機にある患者を救う画期的な治療として期待している。

研究成果の概要（英文）：When we started this investigation, we could not perform the transfusion of adipose-derived stem cell for patient with critical limb ischemia. Now, we are preparing this therapy by the system of advanced medicine with multi-facility.

Current situation around treatment of critical limb ischemia is still poor, epic strategy was still not established, that improve the long-term out come of the patient with critical limb ischemia. So, this investigation is still important for this field. In near future, we will perform this hybrid therapy for the patient with indication of endovascular therapy however the blood run-off is poor immediately after transfusion of adipose-derived stem cell therapy is available.

研究分野：循環器

キーワード：重症虚血肢 再生医療 事務手続き中

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では年間 3,000 人以上の重症虚血肢患者が下肢の切断を受けており、今後さらに増加することが推測される。従来の治療法は、血管内治療やバイパス手術による血行再建術に加え外科的に壊死組織の切除・洗浄を行い組織の再生を促す方法のみであった。しかし、こういった治療では下肢切断後の予後は 5 年生存率が 40～60%と非常に低く、切断後の長期入院やリハビリテーション、福祉に対するニーズ増大をもたらし、重大な経済的負担となる。直接的成本に加え、生産性の喪失による間接的コストも大きな問題となる。申請者の所属する教室では、多施設と共同し、閉塞性動脈硬化症やバージャー病による重症虚血肢に対して自己骨髄幹細胞移植が有効かつ安全であることを世界で初めて報告した (TACT Study, Lancet 360:427-35, 2002)。本治療法は 2003 年には厚生労働省から再生医療分野では初めて先進医療の保険適用を承認されている。また、2004 年～2010 年膠原病関連血管炎に対する血管新生療法の多施設共同臨床試験を実施し、強皮症を始めとする膠原病患者の虚血肢に対しても骨髄幹細胞移植が有効であることを明らかにしている。近年当教室では、細胞確保が困難であるという骨髄幹細胞移植の弱点を克服すべく、局所麻酔下でより簡便かつ大量に採取可能であり、骨髄組織に比べ約 500 倍の幹細胞が存在する脂肪組織由来の幹細胞を用いる再生医療を他の複数の施設と共同で開発し、従来の治療法に対し抵抗性の重症下肢虚血に対して臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認した (厚労省科研費、26461062)。また移植幹細胞における表面マーカー解析の結果、骨髄由来幹細胞移植の場合と比較して脂肪組織由来幹細胞移植の場合、移植幹細胞の性質が異なることも見出している。一方で、当科で行った骨髄由来あるいは脂肪組織由来幹細胞移植症例での検討から、幹細胞移植単独では重症下肢虚血に対する十分な治療効果が得られない例も多く存在することも認識した。

2. 研究の目的

本研究の目的は重症虚血肢に対する、血管内治療と脂肪組織由来幹細胞による血管新生療法のハイブリッド治療法の開発である。重症虚血肢に関しては有効な治療法は確立されていない。現在当科でも年間 200 例以上を施行している血管内治療は初期成功率こそ改善傾向だが、重症虚血肢に頻繁にみられる下腿の動脈に対するステントは開発が困難であり血管内治療の効果は一過性である。

一方、血管新生も一過性に局所血流が増えるがそれを継続的に維持することはしばしば困難である。そこで本研究では血管内治療と血管新生療法のハイブリッド治療による重症虚血肢に対する新規治療アプローチの開発、確立を目指す。

一般に血管内治療の成績は標的血管の血管床が影響し、血流の run off が不良だと開存率は低い。一方、血管新生療法は微小血管を増加させるがそこに流入する血液が乏しければ容易に閉塞してしまうことが考えられる。血管内治療と血管新生療法のハイブリッド治療では、血管新生で血管床を増加させて血管内治療で上流からの微小循環への血液の流入を確保することが期待できる、このように両者のハイブリッド治療は高い補完性があり、同時に行うことで相乗効果を生むと考えられる。

3. 研究の方法

対象は、25 歳以上 80 歳未満の Rutherford 分類 Ⅱ～Ⅲ度の末梢動脈疾患 (閉塞性動脈硬化症) の患者。標準的治療によっても四肢切断が回避できない重症虚血肢患者のうち、循環器内科医、心臓血管外科医、形成外科医、血液内科医で構成される検討委員会で脂肪組織由来幹細胞移植の適応と判断され、インフォームド・コンセントが得られた患者に対し、本治療を実施する。

方法は、まず通常の方法で血管内治療を行う。これは上肢あるいは鼠径の動脈に 6Fr 前後のシースを挿入しガイドワイヤーで病変を通過、血管内超音波検査で血管の性状や血管径を測定しバルーンやナイチノール性のステントで拡張する。その後、二週間以内に手術室において局所麻酔下に腹壁皮下脂肪組織を 250g 吸引し、セルレーション遠心分離器により脂肪組織由来幹細胞を分離した (所要時間は 1～2 時間)。分離された幹細胞を直接四肢の虚血部位 40～50 ヲ所に筋注・移植する。評価は 血流評価：血管内治療前後、血管新生療法後および 6 か月後に末梢動脈造影 (DSA: Digital subtraction angiography) を行い血管床の比較を行う。この際、自動造影剤注入器を用いて造影速度を測定する。また、同時期の皮膚灌流圧、皮膚酸素分圧、足関節ノ上腕血圧比、サーモグラフィを用いて多角的に血流を評価する。全身評価は 6 分間およびトレッドミル歩行試験による運動耐用量、d-ROM を用いた酸化ストレス測定を行う。

4. 研究成果

研究開始の段階で再生医療新法が成立しており、脂肪幹細胞移植の施行が不可能な状態になってしまった。その間も重症虚血肢の患者は多数入院しており、従来の血行再建術を複数回施しても膝関節からの切断など大切断に至ってしまうなど不幸な転記にいたる患者は多い。現在は多施設共同で定期的にミーティングを開催し先進医療の形で脂肪幹細胞移植を行う手続きを進めている段階である。研究費によって機器の整備も行っているがコロナウイルス感染拡大で予定が白紙となっている。

重症虚血肢をとりまく現状は研究開始時と大きな変化はなく、治療効果・患者長期予後を劇的に変える革新的なものはいまだ確立されていない。よって本研究の臨床的・社会的意義はいまだに高いものである。今後、脂肪幹細胞移植の実施が可能な状況になったら血管内治療による in flow の確保は出来るものの、最末端の血管形成が困難である症例にこのハイブリッド治療を提供していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------