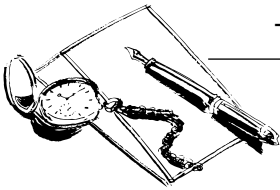


心疾患の現状と研究の将来

The present situation of heart disease & the future of the research



大阪大学大学院 医学系研究科 教授 澤 芳 樹
 大阪大学大学院 医学系研究科 特任助教 齋 藤 充 弘

Yoshiki SAWA



1955年7月生
 大阪大学 医学部 医学科卒（1980年）
 現在、大阪大学大学院 医学系研究科外科学講座、心臓血管外科、教授、医学博士、心臓血管外科
 TEL 06-6879-3160
 FAX 06-6879-3159
 E-mail : sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp

Atsuhiko SAITO



1972年8月生
 奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科（2003年）
 現在、大阪大学大学院 医学系研究科外科学講座、心臓血管外科、特任助教、博士（工学）、再生医療・組織工学
 TEL 06-6879-3403
 FAX 06-6879-3401
 E-mail : saito@tissue.med.osaka-u.ac.jp

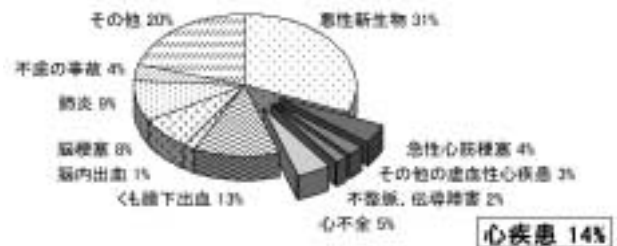


図1 主な死因別死亡数の割合（平成16年）

わが国における心疾患の現状

虚血性心疾患、心不全、不整脈、脳血管障害などの循環器系疾患は、主な死因となる疾患であるだけでなく、患者数においても増加の一途をたどっており、循環器系疾患に対する予防と治療は、わが国の重要な問題となっている。

わが国における平成16年の全死亡数103万人のうち、「心疾患」は16万人、「脳血管疾患」は13万人で、両者合計の29万人は、死因第1位の「悪性新生物」32万人に近い死亡数となっている（図1）（平成16年 厚生労働省 人口動態統計特殊報告 心疾患 - 脳血管疾患死亡統計の概況）。さらに主要死因の年次推移をみると、昭和20年代後半に感染症の死亡率は急速に低下し、それにかわって現在の三大死因と言われている、「悪性新生物」「心疾患」（平成7年以降の「心疾患」は高血圧性心疾患を除く）「脳血管疾患」が主たる死因となっている（図2）（平成18年 厚生労働省 人口動態統計）。

調査対象日の推計患者数から算出された総患者数（入院と外来を合わせた患者数）は、「高血圧性のものを除いた心疾患患者数」が166万人、「高血圧性の心疾患を含んだ高血圧性疾患全体の患者数」においては698万人となり、全疾患中最多となる。これは、「悪性新生物」128万人、「糖尿病」228万人と比較しても、循環器系疾患の有病率が非常に高いことがわかる（平成14年 厚生労働省 患者調査報告）。

はじめに

わが国は、現在、急速な高齢化社会を迎えると共に、食生活をはじめとした生活習慣の欧米化とあいまって、疾病構造が変化してきている。循環器領域においても、虚血性心疾患に代表される動脈硬化性疾患が年々増加し、しかも様々な合併症を伴うようになってきた。そして、重症心不全をはじめとする難治性循環器疾患はわが国の3大国民病のうちの1つであるが、世界に類を見ない高齢化社会を迎えたわが国においては、今後さらに心不全患者数の増大及び治療費の増加が予想され、既に高額化した医療費の高騰に、拍車をかけるものと推測される。また、高度のドナー不足から移植医療に閉塞感の強いわが国では、年々増加する患者数に対応すべく、心臓移植に代わるような治療法の開発も急務となっている。

本稿では、わが国における心疾患の現状を報告するとともに、我々が取り組んでいる重症心不全に対する再生治療について骨格筋筋芽細胞による細胞移植治療を中心に概説する。

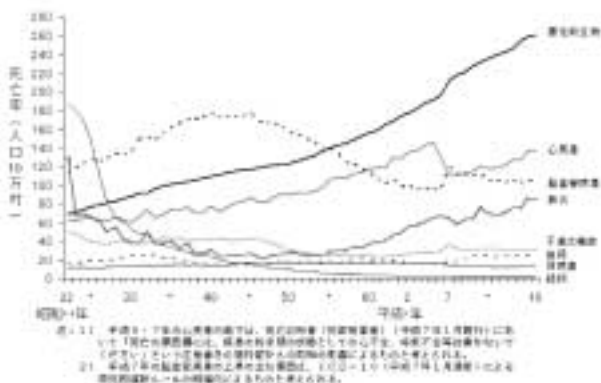


図2 主要死因別にみた死亡率の年次推移
(平成18年 人口動態統計)

また、平成16年度の国民医療費は、32兆1111億円、国民一人当たりの医療費は25万1500円となり、国民医療費の国民所得に対する割合は8.89%で増加の一途をたどっている。歯科診療医療費などを除く一般診療医療費を主傷病による傷病分類別にみると、「循環器系の疾患」5兆4603億円(22.4%)が最も多く、次いで「新生物」2兆7676億円(11.4%)、「尿路器系の疾患」1兆9956億円(8.2%)、「呼吸器系の疾患」1兆9801億円(8.1%)となっている。65歳未満と65歳以上のそれぞれ上位5傷病の構成割合をみると、65歳未満では「循環器系の疾患」、「新生物」、「呼吸器系の疾患」の3傷病で34.4%であるのに対し、65歳以上では「循環器系の疾患」が31.1%を占めている(厚生労働省 平成16年度国民医療費の概況)。すなわち、循環器系疾患の医療費が、医療費全体の高騰に拍車をかけており、循環器系疾患に対する予防と、より効果的な治療法の開発は急務となっている。

さらに、最近の心疾患に対する治療の進歩にかかわらず、重症心不全に対する治療体系は確立されていないのが現状である。心不全に対する治療法として、ブロッカーやACE阻害剤による内科治療が行われるが、それらも奏功しないほど重症化した場合には、外科治療が有効である。しかし、これら重症心不全に対する置換型治療はドナー不足や免疫抑制、合併症など解決すべき問題が多く、すべての重症心不全患者に対する普遍的な治療法とは言い難い。実際に、心臓移植希望者の日本臓器移植ネットワークへの登録は、「臓器移植に関する法律」が施行された1997年10月から開始され、

その1年4カ月後の1999年2月28日に日本で初めての心臓移植が大阪大学で実施された。2007年7月31日現在までに、登録者累計280人にもなっているが、心臓移植が実施されたのは45人で、96人は待機中に亡くなっており、30人は海外で移植を行っている((社)日本臓器移植ネットワーク)。以上のように、深刻なドナー不足に直面しているわが国では、心臓移植に代わるような重症心不全治療の解決策として、新しい再生型治療法の開発が不可欠であると考えられる。

重症心不全に対する再生治療の現状

自己骨格筋芽細胞及び自己骨髄単核球細胞移植を併用した心筋再生治療

重症心筋梗塞等においては、心筋細胞が機能不全に陥り、さらに線維芽細胞の増殖、間質の線維化が進行し、心不全を呈するようになる。心不全の進行に伴い心筋細胞は傷害されapoptosisに陥るが、心筋細胞はほとんど細胞分裂をおこさないため、心筋細胞数はさらに減少し、心機能もさらに低下していく。

最近、このような重症心不全患者に対する心機能回復戦略として、細胞移植法が有用であることが報告されており^{1, 2)}、すでに自己筋芽細胞による臨床応用が欧米で開始されている³⁾。しかし、実際に細胞移植法により臨床的に心機能を十分に向上させるためには、直接心筋内注入による細胞移植方法では、移植細胞の70-80%の細胞が失われ、その効果が十分に発揮できない点や、不整脈等の副作用、大量かつ安全な細胞源の確保、細胞外環境整備による移植細胞の定着等細胞移植による種々の問題の解決が不可欠である。細胞治療において現状での心筋内への直接注入法を用いれば、注入局所に炎症を惹起するとともに、局所的な細胞移植しかおこなえず、拡張型心筋症のように心臓全体の心機能が低下した場合には限界がある。

このような心筋細胞移植の臨床応用のために、移植細胞への血液供給及び移植後の細胞の機能維持、即ち細胞外環境の整備が極めて重要であり、心筋における血管構築が不可欠であるものと思われる。一方、骨髄単核球細胞には、血管新生効果による心筋再生機能が備わっており、筋芽移植細胞の生着にきわめて重要と思われる。そこで、我々は筋

芽細胞及び骨髄単核球細胞移植による心筋再生に関する研究に取り組み、心筋梗塞ラット心に両細胞を移植したところ、それぞれの単独群に比し、心機能及び壁厚が有意に回復するとともに、リモデリング抑制効果も認められた⁴⁾。このように、単独でも血管新生作用を有する骨髄単核球細胞による治療を、減少した細胞を補填するための筋芽細胞による細胞治療と組み合わせることにより、血管新生や移植細胞の生着向上効果を併せた心筋再生が期待される。現在、自己筋芽細胞による治療は細胞源としても最も倫理的にも供給量としても臨床応用に適していると思われる。

そこで、大阪大学では、すでにGMPに準拠した細胞培養施設を附属病院内に設置し、自己筋芽細胞の培養法を確立し、学内のトランスレーショナルリサーチのプロジェクトとして、倫理委員会の承認を得て4例の臨床試験を実施し、一部で心機能の回復とBNP値の低下を確認した。一方、経過中、致死的な不整脈の発生は認めていない。今後さらに症例を重ね、慎重にその安全性と有効性を確認していく予定である

自己骨格筋筋芽細胞シートによる心筋再生治療

細胞治療において、局所注入という方法は簡便で、すでに臨床応用が行われている。しかし、この方法は局所的な治療にしか過ぎず、注射の際の細胞の損失が多い、などの問題点があった。そこでより広範囲な心筋への有効な細胞移植治療の開発をめざし、東京女子医科大学岡野光夫教授が開発した、温度感応性培養皿を用いた細胞シート工学の技術^{6, 7)}により、細胞間接合を保持した細胞シート作製技術の心筋再生治療への応用を試みてきた⁸⁾。そして、温度感応性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作製し、ラット心筋梗塞モデルに移植し、その心機能の改善を検討した(図3)⁹⁾。

筋芽細胞シート移植後、心筋壁厚の有意の改善と心機能の改善が見られ、筋芽細胞シートを移植した心筋で、HGF、VEGFなどの増殖因子が増加した。さらに、骨髄由来幹細胞に対するケモカインであるSDF-1とそのレセプターも高発現していた。以上のように、不全心に対して筋芽細胞シートを移植することによって、細胞シートが心臓をカバーすることによるGurdling effectとよばれる物



図3 細胞シート工学を用いた心筋再生治療

理的効果と、増殖因子やケモカインが関与し幹細胞も誘導することによって炎症反応とも言うべき Self-renewingが、心機能改善に関与するのではないかと考えられる。

さらに、筋芽細胞シートによる細胞移植を、グローバルな心筋変性疾患である拡張型心筋症(DCM)にも応用し、DCMに対する新たな治療法となりうるかを検討した。BIOTO-2 DCM ハムスターを対象とし、温度応答性培養皿を用いて作製した筋芽細胞シートを移植した。その結果、左室内腔の拡大が抑制され、左室前壁厚も増大し、左室駆出率(LVEF)も有意に長期にわたって改善した。組織所見でも有意な左室壁厚の増大と、多数の新生血管が認められた。以上よりDCMハムスターに対し、筋芽細胞シート移植により心筋組織および心機能が改善し、生存が延長されたことより、筋芽細胞シート移植によりDCMの組織再生の可能性が示唆された(図4)¹⁰⁾。

さらに、イヌ拡張型心筋症様モデルを用いた大動物前臨床試験を行い¹¹⁾、有効性を確認しており、その成果により学内倫理委員会の承認を経て、未来医療センターにおいて、自己筋芽細胞シート移植による拡張型心筋症治療の臨床研究を開始した。

まとめ

以上のように、心機能の低下した不全心筋も、筋芽細胞や骨髄細胞などの自己細胞移植により、また組織工学的技術を駆使することにより、病態に応じて再生治療が可能になると思われる。特に

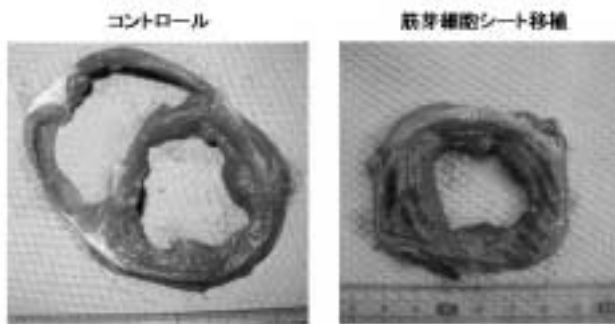


図4 筋芽細胞シート移植による心拡大抑制効果
(イヌ高速ペーシングモデル)¹¹⁾

拡張型心筋症のような広範囲の心筋障害を呈する心不全においては、細胞移植や遺伝子治療による局所的治療よりも、組織工学により心筋組織片ともいえる細胞シートを移植することにより、治療は可能になると思われる。

そして、細胞シート工学をさらに発展させ、組織・器官の構築のための血管構築技術・組織培養技術を導入し、*in vitro*で血管網を付与した肉厚で高機能なバイオ心筋開発の研究も合わせて進めており、移植医療に変わるような新しい心筋再生治療の開発を目指して研究を行っている。

文献

1) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murahara T, et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 360(9331):427-435, 2002

2) Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, et al.: Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 107(3):461-468, 2003

3) Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, et al.: Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients.

Circulation 114(1 Suppl):1108-1113, 2006

4) Memon IA, Sawa Y, Miyagawa S, et al: Combined autologous cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and bone marrow cells in canine hearts for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130(3):646-653, 2005

6) Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, et al.: Two-dimensional manipulation of cardiac myocyte sheets utilizing temperature-responsive culture dishes augments the pulsatile amplitude. *Tissue Eng* 7(2):141-151, 2001

7) Shimizu T, Yamato M, Isoi Y, et al.: Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces. *Circ Res* 90(3):e40, 2002

8) Miyagawa S, Sawa Y, Sakakida S, et al.: Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. *Transplantation* 80:1586-1595, 2005

9) Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al.: Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:1333-1341, 2005

10) Kondoh H, Sawa Y, Miyagawa S, et al.: Longer preservation of cardiac performance by sheet-shaped myoblast implantation in dilated cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res* 69(2):466-475, 2006

11) Hata H, Sawa Y, et al.: Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 132(4):918-24, (2006)