

虚血下肢治療用細胞足場微粒子の開発と効能

*¹近畿大学生物理工学部医用工学科, *²大阪市立大学大学院医学研究科, *³ゲンゼ株式会社 QOL研究所,
*⁴兵庫医科大学先端医学研究所

古菌 勉*¹, 福本 真也*², 佐藤 秀樹*³, 山原 研一*⁴

Tsutomu FURUZONO, Shinya FUKUMOTO, Hideki SATO, Kenichi YAMAHARA

1. 目的

慢性透析患者のうち糖尿病を原疾患とする患者の割合は約4割を占めており, その合併症である末梢動脈疾患(peripheral arterial disease, PAD)が増加している。この治療法として, 血行再建術, 下肢切断術, および血管新生療法などがある。血行再建術(エビデンスレベルA)が無効の場合, エビデンスに基づく治療法が少ない。そこで我々は血管新生療法に着目し, その有効性を高めることを目的として, 単核細胞と混合して移植する細胞足場微粒子(injectable cell scaffold, ICS)を開発した。本研究では, ICS製造法, 効能評価およびメカニズムの解明について報告する。

2. 実験方法

ICSは細胞担持性に優れるハイドロキシアパタイト(HAp)ナノ粒子および生体吸収性高分子を原料に用い, ピッカリングエマルジョン法を用いて調製された。単核細胞とICSとを混合した注射液を虚血下肢モデル動物の下肢の筋肉内に共移植することにより, カプランマイヤー法による救肢率解析, 血管増生観察および免疫染色法などを用いて治療効果を評価した。

3. 結果および考察

ICSはほぼ真球状(平均粒径 $50\ \mu\text{m}$)であり(図1), 生体吸収性材料の表層にHApナノ粒子(平均粒径 $40\ \text{nm}$)がコーティングされている。虚血下肢モデルマウスを用いた細胞/ICSの移植実験において, 共移植は細胞単独移植に比較して約3倍の救肢効果が認められた。このメカニズム

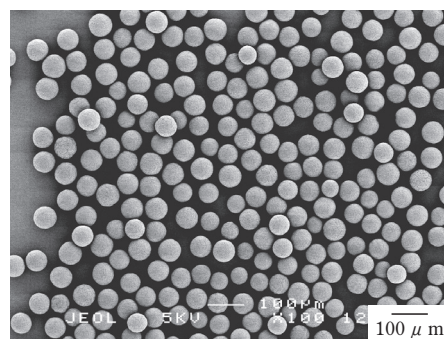


図1 ICSの外観[走査電子顕微鏡(SEM)像, $\times 100$]

は, ICS表面に単核細胞を長期間留め置くことにより, 種々の血管新生サイトカインの分泌が持続することに起因する。また, アポトーシス抑制効果などが治療効果の増幅に寄与していることが明らかとなった。加えて, ウサギや糖尿病モデルマウスを用いた移植実験, さらにヌードマウスへのヒト末梢血単核細胞移植においても良好な結果が得られたことから, 当該治療法はヒトへのPAD治療に対しても有効であることが予想された。

4. まとめ

ICSと単核細胞との共移植による血管新生療法を開発した。モデル動物を用いた実験により, 単核細胞を筋肉内に長期間留め置き, 血管新生因子の分泌を持続させることで治療効果が向上した。現在, 生物学的安全性試験, さらに探索的医師主導治験に向けてプロジェクトを進めている。

謝辞および利益相反の開示

本研究の一部は, 日本医療研究開発機構(AMED)医療機器開発推進研究事業の支援によって行われた。

古菌 勉: 株式会社ソフセラの技術顧問であり寄附研究費を受けている。その他の著者には規定されたCOIはない。

■ 著者連絡先

近畿大学生物理工学部医用工学科
(〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷930)
E-mail. furuzono@waka.kindai.ac.jp