

セルファイバーを用いた次世代低侵襲再生医療：血管内幹細胞治療の開発

*¹東京慈恵会医科大学外科学講座血管外科, *²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター再生医学研究部,
*³岡山理科大学フロンティア理工学研究所, *⁴東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター実験動物研究施設

福島 宗一郎*^{1,2}, 岩井 良輔*³, 小泉 誠*⁴, 長谷川 実奈美*², 岡野 ジェイムス 洋尚*²

Soichiro FUKUSHIMA, Ryosuke IWAI, Makoto KOIZUMI, Minami HASEGAWA-OGAWA, Hiroataka James OKANO

1. 背景

大動脈瘤や大動脈解離に対しては、低侵襲な血管内治療 (endovascular aortic aneurysm repair, EVAR) が普及した。しかし、EVARの遠隔期治療成績が報告されるに従い、治療で空置したはずの動脈瘤に血流が持続するエンドリーク (endoleak, EL) や「術後の瘤拡大」といった課題が浮き彫りになってきた。2020年に報告された、本邦で行われた腹部大動脈瘤に対するEVAR約38,000例の治療成績を後方視的に調査した研究¹⁾では、EVAR術後患者の約23%において術後に瘤拡大を認め、さらに術後患者の約12.5%に対して追加治療が行われたことが報告された。つまり、血管内治療は優れた低侵襲治療であるものの、いまだ解決すべき課題が存在しているといえる。

EVAR後の瘤拡大抑制を目的として、新たなデバイスや動脈瘤の分岐血管塞栓術などが行われ、その成績が検証されているが²⁾、術後ELや瘤拡大を完全に抑制可能な方法はいまだ存在しない。そこで我々は低侵襲なEVARに加えて、患者側の病態因子である「瘤壁」そのものにアプローチする治療戦略を立案した。すなわち血管内治療に幹細胞を応用する、いわば血管内幹細胞治療 (endovascular stem cell therapy, EVSCT) と呼ぶべき概念である。本研究を通じて、EVARと同時に、瘤壁を標的とした幹細胞投与による組織修復を誘導し、血管壁そのものを修復/再生させ得るかどうかを検証する。

2. 方法

本研究では、我々が先行研究で確立した手法により作製するブタ胸部解離性大動脈瘤モデル³⁾を対象として、新たな治療介入の安全性・有効性を検証する (図1A~C)。大動脈瘤モデル動物に対しては、臨床で使用されているステ

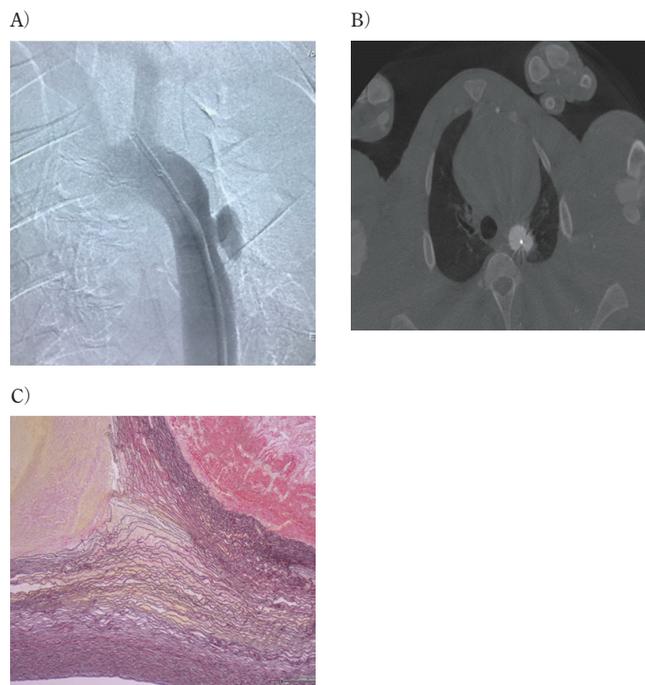


図1 Swine胸部囊状解離性大動脈瘤モデル
(A)血管造影, (B)造影CT, (C)EVG染色

ントグラフトを用いたEVARにより、治療介入することが可能である。さらにEVARに加え、血管内治療手技による間葉系幹細胞Fiber投与 (移植) を上乘せすることで、動脈瘤壁に対する治療効果が得られるかどうかを組織学的な解析を中心に検証する。

ここで経カテーテル的に動脈瘤内に細胞を移植する場合、懸濁液の状態では、血流により多くの細胞が標的外 (動脈瘤外) へ拡散してしまう。そこで我々は、細胞を凝集塊として移植することを考案した。研究分担者のIwaiらは細胞の自己凝集化技術 (cell self-aggregation technology, CAT) を開発しており、CATを誘導するポリマーを培養表面に塗布することでポリマー塗布表面に細胞を接着させ、形成した細胞単層の自発的凝集が誘導される (図2A)。本手法により細胞のみで構成されるスフェア、Fiberやメッシュ形状の立体凝集塊を作製することが可能である (図

■ 著者連絡先

東京慈恵会医科大学外科学講座血管外科
(〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18)
E-mail. sfuku@jikei.ac.jp

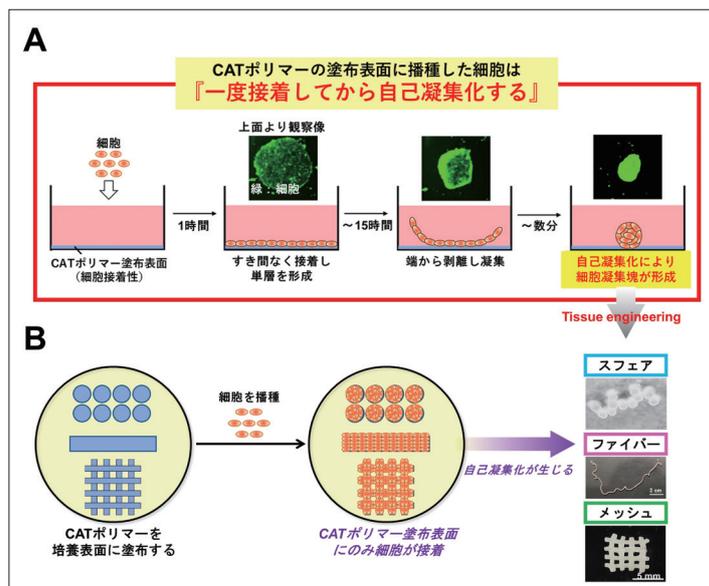


図2 Dish上で細胞の3D立体構造を作製するCAT技術
(A, B) 細胞の自己凝集化技術 [CAT (cell self-aggregation technology)]

2B) 4)~6)。

すなわち幹細胞を経カテーテル的に投与する新たな低侵襲再生医療 (EVSCT) において、細胞をFiber形状の集団としてコイル塞栓術の要領で瘤内に留め生着させることができれば、移植した細胞による血管壁 (瘤壁) への組織修復/再生が期待できると考えられる。

3. まとめ

現在、臨床の現場で広く行われている血管内治療に加えて、Fiber形状としたヒト間葉系幹細胞集合体を経カテーテル的に瘤内に投与することで、間葉系幹細胞が有するパラクリン効果に加えて、投与した幹細胞の生着や血管新生、血管平滑筋を含む組織再生が生じることが期待される。本手法により、現在の血管内治療では介入することができない「瘤壁」という病態因子にアプローチできる可能性があり、本邦からの新たな次世代低侵襲血管内治療戦略の確立と発信が期待される。

4. 独創性

本研究では、大型の疾患モデル動物を使用することで、臨床で使用されている血管内治療機器をそのまま用いた治療介入の検証が可能である。また、細胞をFiber形状に加工し、血管内治療に応用する試みははまだ世界でも行われていない。これらの点において、本研究は独創性を有していると考えられる。

謝辞

このたびは2021年度第59回日本人工臓器学会Yoshimi Memorial T.M.P Grantに採択いただき、誠にありがとうございます。株式会社東海メディカルプロダクツ様、選考に携わられました諸先生方、関係者の皆様がこの場を借りて深謝申し上げます。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文献

- 1) Hoshina K, Ishimaru S, Sasabuchi Y, et al; Japan Committee for Stentgraft Management (JACSM): Outcomes of Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A Nationwide Survey in Japan. *Ann Surg* **269**: 564-73, 2019
- 2) Samura M, Morikage N, Otsuka R, et al: Endovascular Aneurysm Repair With Inferior Mesenteric Artery Embolization for Preventing Type II Endoleak: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* **271**: 238-44, 2020
- 3) Fukushima S, Ohki T, Koizumi M, et al: A reproducible swine model of a surgically created saccular thoracic aortic aneurysm. *Exp Anim* **70**: 257-63, 2021
- 4) Iwai R, Haruki R, Nemoto Y, et al: Induction of cell self-organization on weakly positively charged surfaces prepared by the deposition of polyion complex nanoparticles of thermoresponsive, zwitterionic copolymers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **105**: 1009-15, 2017
- 5) Iwai R, Nemoto Y, Nakayama Y: Preparation and characterization of directed, one-day-self-assembled millimeter-size spheroids of adipose-derived mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A*. **104**: 305-12, 2016
- 6) Iwai R, Nemoto Y, Nakayama Y: The effect of electrically charged polyion complex nanoparticle-coated surfaces on adipose-derived stromal progenitor cell behaviour. *Biomaterials* **34**: 9096-102, 2013