

## — 話 題 —

## 脳梗塞に対する細胞移植療法

日本医科大学神経内科学  
西山 康裕, 片山 泰朗

## はじめに

脳卒中は“日本人の死因”としては4位だが、不幸にもほとんどの患者は後遺症をもつことになる。“介護が必要となる原因”では第1位であり、8人に一人が脳卒中で死亡している現状にありながら、急性期脳梗塞の唯一とされる治療薬は世界的には血栓溶解薬 recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) しかない。しかも、これは発症から4.5時間以内に使用しなければならない制限があるため約5%の患者さんしか恩恵を受けないとされている。さらに最近、血管内治療の積極的導入が検討される中で保存的治療に対する優位性に疑問が出る報告が相次いだ [Broderick JP ら, Kidwell CS ら, Ciccone A ら, いずれも N Engl J Med 2013]。こうした中、以前にも増して神経修復のメカニズムの研究に注目が集まり、神経幹細胞を用いた治療が臨床の舞台に上がろうとしている。以下に主要な細胞とその問題点をあげる。

## 1. Neural stem/progenitor cells (NSPC)

A) 胎児由来神経幹細胞：問題点として細胞量の確保の観点から一人の患者に多数の胎児ドナーを必要とすることでの倫理的問題がある。

B) 成人脳由来神経幹細胞：側脳室の subventricular zone や海馬から得られる。問題点として自己移植で用いる場合は生検、細胞培養が必要で、限られた neural subtype しか得られない。

C) embryonic stem cell (ES) 細胞：初期胚の胚盤胞の内部細胞塊に由来する幹細胞株で、問題点は腫瘍形成である。神経系以外の組織へも分化する傾向がある。

D) induced pluripotent stem cells (iPS) 細胞：マウス皮膚線維芽細胞に4つの転写因子を強制発現させることで誘導される。移植後の腫瘍形成の問題が課題である。

## 2. Non-NSPC

A) Mesenchymal stem cell (MSC), hematopoietic stem/progenitor cells (HSPC)：骨髄間質細胞、造血性幹細胞で、末梢血中に存在する CD34 陽性細胞や CD133 陽性細胞などの血管血球系幹細胞のことであり、骨髄や臍帯血中に存在する細胞をドナー細胞として使用する場合、自己の

細胞を使用することが可能であることから、感染症、免疫拒絶反応および倫理面での諸問題の解決は容易である。しかしながら、これらのいずれの細胞を用いるにしても、細胞数、細胞投与ルート、投与のタイミングについてを明らかにするために更なる基礎的研究が必須である。

## 移植後に起こる修復の機序

幹細胞移植による機能回復のメカニズムとしては大きく分けて2つの可能性が挙げられる。第一に移植細胞がホストの細胞に integrate され、新たな神経回路を構築する可能性であり、第二に移植細胞から分泌される栄養因子が梗塞後の修復機構を補助するという機序である。具体的には以下の通りである。

A) BBB と homing 作用：静脈内に投与した MSC が血管内から脳実質内へ遊走するメカニズムにおいて、BBB の破綻による影響は比較的少ないとされる。

B) 時間的、空間的に多様な作用点メカニズム：サイトカインによる神経栄養および保護作用は時間単位だが、血管新生作用は数日、神経再生は数週から数カ月を要する。

C) 血管新生：血管新生因子 (VEGF や Angiopoietin など) を分泌し血管新生を誘導する、あるいは移植された stem cell が血管内皮に分化して新たな血管を形成する。

D) 神経再生：stem cell が内因性の neurogenesis を促進、あるいは移植された stem cell 自身が神経細胞やグリア細胞へ分化する。

## 最近の臨床試験

幹細胞移植に関し、論文数および臨床試験の数は2010年以降急増している。多くが phase 1, phase 2 であるが、少なくとも17つの臨床試験が行われている。以下に代表的な試験結果をあげる。

1. 脳実質内細胞移植による試験：Human teratocarcinoma-derived neurons：Kondziolka ら [neurology. 2000] が human teratocarcinoma cell line (NT 2N) を用いた phase 1 study で、発症から6カ月から6年の12症例に細胞移植し、合併症を認めず。

2. 経動脈的投与による試験：Autologous BM-MNCs：Friedrich ら [cell transplant. 2012] が発症から3~7日の中大脳動脈領域脳梗塞患者20症例に細胞移植し、8例が good clinical outcome。

3. 経静脈的投与による試験：Autologous bone marrow-MSCs：わが国で本望ら [Brain. 2011] (nonrandomized, open-label trial) が発症から26~133日の12症例に細胞移植を行った。細胞移植7日後でMRI上、20%以上の梗塞体積の減少を認めた。

4. 最後に、私が留学中に所属したスタンフォード大学脳神経外科とピッツバーグ大学との共同研究である San

Bio study について紹介する。Adult bone marrow derived stromal cell を用い、18 歳から 75 歳の慢性期脳梗塞患者 18 症例を対象とした phase 1/2a, open-labeled safety study である。発症から 6 カ月以上経過し、症状の安定した比較的重症な患者に対して定位的細胞移植を行った。結果とし

て試験は安全に行われ、予後も期待された結果を得たようである。今後の詳細な報告が待たれる。

(受付：2014 年 4 月 7 日)

(受理：2014 年 4 月 12 日)

---