

招請講演1

治療抵抗性末梢動脈疾患 (PAD) に対する
再生医療を応用した先進併用療法
—Limb salvageへの新しい挑戦—

宮本正章^{1) 2)} 高木 元²⁾ 高木郁代²⁾ 加藤浩司²⁾
 太良修平²⁾ 桐木園子²⁾ 高野仁司^{1) 2)} 安武正弘²⁾
 水野杏一²⁾ 水野博司³⁾ 田畑泰彦⁴⁾ 松田範子⁵⁾
 黄川田信允⁵⁾ 大石沙織⁵⁾ 内田英二⁶⁾ 徳永 昭⁷⁾

- | | |
|----|----------------------|
| 1) | 日本医科大学付属病院再生医療科 |
| 2) | 日本医科大学付属病院循環器内科・一般内科 |
| 3) | 日本医科大学付属病院形成外科・美容外科 |
| 4) | 京都大学再生医科学研究所生体材料学 |
| 5) | 日本医科大学付属病院 ME部 |
| 6) | 日本医科大学付属病院消化器外科 |
| 7) | 日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター |

私共は現在、血管、心臓、組織再生を中心に再生医療の臨床応用に取り組み、様々な課題を実践している。本日は、Limb salvageを中心にして、経験を踏まえわが国における再生医療の臨床応用の問題点にも言及したい。

末梢動脈疾患(PAD)は、その患者数が著増し、現行の内科的・外科的治療法も奏功せず、最終的には患肢大切断に至る治療抵抗性症例が急増している。私共は、現在循環器学、脈管学、糖尿病学、足病医学、創傷治癒学を統合し、包括的に全身性血管病の部分症と認識し、この最重症の治療抵抗性PAD治療に取り組んでいる。私共は、治療エンドポイントを自立歩行による退院としており、前医ですでに患肢大切断或いは治療法がないと診断された重症難治性症例200例に対して、以下の新治療法を単独或いは併用し、さらにPTAと併用し、181例(90.5%)においてこのエンドポイントを達成している。その治療内容は、(1)先進医療承認(現在都内施設において骨髄では当科のみ先進医療下での実施)の「自己骨髄幹細胞による血管新生療法」、(2)「医療用無菌ウジを用いたマゴットセラピー」、(3)形成外科と共同開発した「自己骨髄幹細胞浸透人工真皮を用いた組織再生法」(先進医療申請するも保留)、(4)現在東京都下では3台しか稼働していない「第2種高気圧酸素治療装置を用いた高気圧酸素療法(HBO)」(5)厚生労働省難治性疾患克服研究事業班研究として「難治性膠原病・アレルギー疾患による難治性潰瘍・壊疽」にも「自己骨髄幹細胞による血管新生療法」を適応拡大し、特に治療抵抗性強皮症(PSS)9症例には全例有効性を認めている。(6)さらに2008年内閣府スーパー医療特区に採択された「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」の分担研究として、幹細胞に依存しない新しい再生医療として京都大学再生医科学研究所との共同研究で、「DDS徐放化蛋白を用いた血管新生療法」にも取り組み、治療抵抗性PAD症例10例に応用して安全性・有効性を確認している。

また、これら新治療法の産業化にも取り組み、特にマゴットセラピーシステムを生産・販売する「株)バイオセラピーメディカル<http://www.btmcl.com>」を起業し、同社は、平成19年6月経済産業省により中小企業新事業活動促進法による「異分野連携新事業分野開拓」計画認定案件に認定され、2007年東京都ベンチャー技術大賞を受賞した。

招請講演2

がん化学療法と併用する高気圧酸素治療

山崎浩史

昭和薬科大学薬物動態学

高気圧酸素療法と抗腫瘍薬であるカルボプラチンを用いた化学療法との併用による悪性神経腫の良好な治療成績が、聖マリアンナ医科大学病院脳神経外科田中克之らにより報告されている。高気圧酸素療法併用による医薬品の薬力学的影響は一部明らかにされているが、薬物動態学的影響は未だ十分に解明されていない。そこで、効率のよい薬効発現機構の解明を目的として、薬物体内動態に及ぼす高気圧酸素の影響を対象薬物をカルボプラチンとして検討した。

はじめに患者血液中のカルボプラチン濃度を測定し、悪性神経腫の臨床効果と高気圧酸素療法併用下でのカルボプラチン薬物動態の関連を調べた。カルボプラチンが血液中により長い時間滞留することが、聖マリアンナ医科大学病院における良好な悪性神経腫臨床効果の一因である可能性が示唆された。次にラットを用いてカルボプラチンの体内動態に及ぼす高気圧酸素の影響を検討したところ、高気圧酸素処置がカルボプラチンの脳への分布を修飾することが示唆された。さらにウシ血液脳関門細胞モデルを用いて抗がん薬の脳関門透過性を検討したところ、カルボプラチンは脳関門透過力の低い薬物に分類された。P-糖蛋白阻害薬ベラパミル共存下あるいは高気圧酸素で処理することにより、血液脳関門細胞モデルにおけるカルボプラチンの脳関門透過がいずれも促進された。以上の結果から、カルボプラチンは膜輸送系を介して脳外へ排出されるが、高気圧酸素による輸送機能の抑制に伴い、薬物脳内移行が促進されることが示唆された。

本研究によって、高気圧酸素環境は、抗がん薬カルボプラチンの生体内の薬物動態を変動させることを明らかにした。これらの知見は、高気圧酸素による薬物の体内動態修飾を利用した新たな薬物投与設計への応用の基盤となることが期待される。