

＜シンポジウム 23—4＞神経疾患に対する細胞治療の開発～現状と展望

## 心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球をもちいた細胞治療の臨床試験

田口 明彦 齊藤こずえ 梶本 勝文 森脇 博  
笠原由紀子 成富 博章 宮下光太郎 長東 一行

(臨床神経 2011;51:1081-1082)

Key words : 神経再生, 血管再生, 脳梗塞, 細胞治療, 神経幹細胞

### 1. 目的

現在わが国では急速な高齢化社会を迎えており、それともなう高齢身体障害者の増加がきわめて深刻な社会問題となっている。平成 20 年度厚生労働白書によると、65 歳以上の身体障害者は 216 万人と依然上昇傾向にあり、寝たきり者の約 1/3 が脳血管障害患者である。われわれは脳虚血により障害された神経細胞の保護・再生には脳微小血管の保護・再生が必要不可欠であることを世界に先駆けて明らかにするとともに<sup>1)</sup>、血管再生医療的手法をもちいた治療法開発・臨床試験を進めており、本学会では国立循環器病研究センターで進めている自己骨髄幹細胞をもちいた臨床試験について概説する (ClinicalTrials.govID : NCT01028794)。

### 2. 方法および結果

自己骨髄単核球をもちいた血管再生療法は、急性心筋梗塞患者においては二重盲検試験<sup>2)</sup>やメタ解析<sup>3)</sup>にてもすでにその有効性が報告されており、まったく新しい機序に基づく治療法として注目されている。われわれは、脳梗塞動物モデルにおいて脳梗塞後の骨髄単核球移植が、血管再生を介して内因性神経幹細胞生着促進および神経機能回復をもたらすこと<sup>1)4)</sup>、また脳梗塞患者において脳梗塞亜急性期には動物モデルと同様に神経幹細胞が誘導されることを示してきた<sup>5)</sup>。これらの基礎的および臨床的知見さらに霊長類における前臨床試験での結果を基に脳梗塞患者に対する再生医療に関するプロトコルを作成し、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による認可を受けた後、2009 年度より臨床試験を開始している (臨床試験プロトコルの概略は Fig.1 参照)。本臨床試験での対象疾患は脳梗塞後 1 週間後においても神経機能回復が十分でない重症の心原性脳塞栓症症例で、①脳梗塞発症 7 日～10 日目に骨髄細胞の採取、②比重遠心法をもちいて単核球分離、③静脈内に 10 分間で全量投与、という、非常にシンプルな手技で構成されており、本臨床試験におい

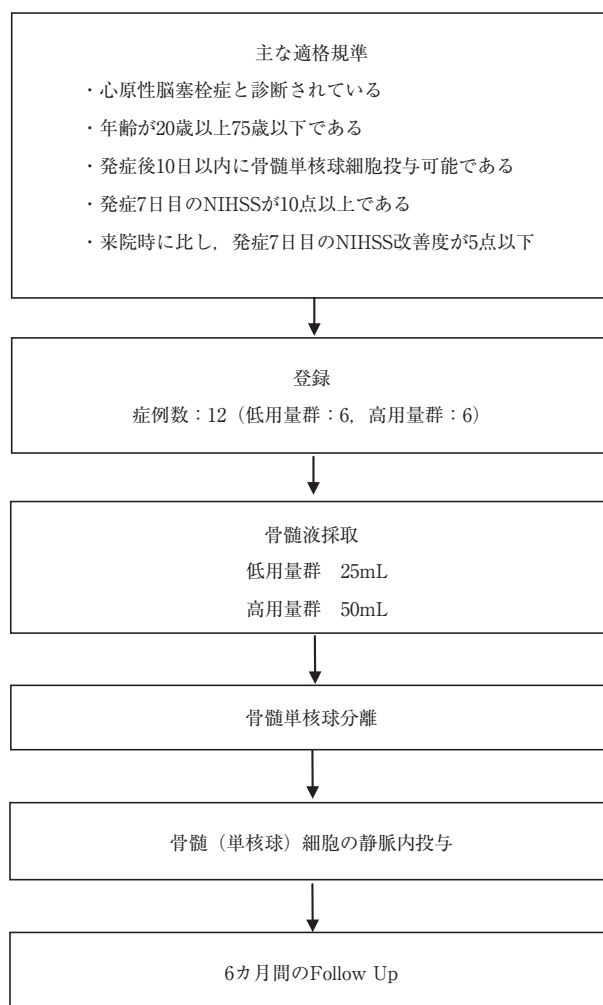


Fig. 1

て、ある程度以上の有効性を示すことができれば、多くの病院・施設でも実施可能であると考えている。

平成 23 年 2 月現在、低用量群 6 症例での細胞治療が終了しているが、細胞治療後に NIHSS が悪化した症例はなく、6

例中5症例では順調な機能回復が観察されている。また、PETなどによる脳循環動態の解析においても、脳梗塞周囲あるいは対側大脳半球において、細胞治療後に明らかに脳循環代謝が改善した症例が存在している。統計学的な治療効果の検討に関しては、全12症例終了時に外部の臨床統計家により解析を進めていく予定である。

### 3. 考 察

本細胞治療はその機序からも脳梗塞がより軽度の患者群において、さらに強い治療効果が期待できると考えており、現在、治療対象群を拡大した多施設共同臨床試験に向けたプロトコルを作成中である。また、神経幹細胞移植による脳梗塞患者に対する治療法は、米国ピッツバーグ大学における腫瘍由来神経様幹細胞移植や米国ハーバード大学における胎児ブタ由来神経幹細胞移植の臨床試験以来、しばらく途絶えてい

たが、昨年度より英国で不死化神経様幹細胞移植に関する臨床試験が開始され、また脊損患者に対してはES細胞(多能性胚性幹細胞)由来神経様幹細胞移植がアメリカで開始されている。われわれは神経幹細胞移植時においても脳虚血領域における血管再生が必要不可欠であることを明らかにしており<sup>6)</sup>、さらに効果的な治療法の確立を目標に、今後も脳血管の再生を起点とした治療法開発に取り組んでいきたいと考えている。

### 文 献

- 1) Taguchi A, et al. J Clin Invest 2004;114:330-338.
- 2) Herbots L, et al. Eur Heart J 2009;30:662-670.
- 3) Zhang SN, et al. Int J Cardiol 2009;136:178-185.
- 4) Nakano-Doi A, et al. Stem Cells 2010;28:1292-1302.
- 5) Nakayama D, et al. Eur J Neurosci 2010;31:90-98.
- 6) Nakagomi N, et al. Stem Cells 2009;27:2185-2195.

### Abstract

#### Cell based therapy for patients after cerebral embolism

Akihiko Taguchi, Kozue Saito, Katsufumi Kajimoto, Hiroshi Moriwaki,  
Yukiko Kasahara, Hiroaki Naritomi, Kotaro Miyashita and Kazuyuki Nagatsuka  
Department of Cerebrovascular Disease, National Cerebral and Cardiovascular Center

Neuronal stem cells are mobilized after cerebral infarction. We had shown that appropriate support of these stem cells, achieved by therapeutic angiogenesis, enhances neurological recovery in experimental stroke model. Based on these observations, we started cell based therapy using autologous bone marrow mononuclear cells for patients after cerebral embolism as phase 1/2a clinical trial. We have treated 6 patients in low dose group (harvest 25 ml of bone marrow cells) and none of them showed treatment-related adverse effects. We are now recruiting another 6 patients in high dose group (harvest 50 ml of bone marrow cells) and are planning to evaluate the effectiveness and safety of the therapy after obtaining the results of all 12 patients.

(Clin Neurol 2011;51:1081-1082)

**Key words:** neurogenesis, angiogenesis, cerebral infarction, cell based therapy, neuronal stem cell