

自己評価報告書

平成23年04月20日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20590844

研究課題名（和文） 難治性血管炎に対する新規治療法開発

研究課題名（英文） Discovery of novel treatment for intractable vasculitis

研究代表者：高木 元 (TAKAGI GEN)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：00301565

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：移植・再生医療、膠原病、ドラッグデリバリー、血管炎、血管新生

1. 研究計画の概要

難治性血管炎（膠原病・リウマチ疾患を含む）に伴う上下肢の虚血・潰瘍は難治性合併症であり、血管形成術、血行再建手術の適応外のことが多い。また他の各種治療に対して難治性、潰瘍から切断にいたる可能性が高い。当施設では自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法を難治性血管炎である Buerger 病に対して実施、その有効性を確認した。これに基づき 1)、膠原病・リウマチ疾患に対しても適応を拡大。現在まで 18 例の安全性と有効性を確認した。自己骨髄は血管内皮前駆細胞に富み、虚血部位での血管新生を生じる有効性の他に、T 細胞を含有し投与した局所で免疫グロブリンを産生し免疫反応を励起する可能性がある。これは長期的に虚血部の血管炎を再燃させる可能性が考慮される。我々の成績でも、骨髄幹細胞移植血管再生治療後に末梢血での好酸球の上昇する症例を確認した。そこでこれらの難治性患者への長期有効性維持の為に新たな治療法開発が必要と考えた。強皮症は、潰瘍を形成する末期には血中 b-FGF 濃度は低下する。強皮症に対する b-FGF 浸潤による潰瘍治療の長期有効性も報告されていることから、新規血管新生療法として、細胞を使用しない b-FGF 蛋白治療による血管新生治療を京都大学との共同臨床研究により開発、Drug Delivery System (DDS)による徐放化機序を介した b-FGF による血管新生効果をミニブタ心筋梗塞モデルにて確認、ASO、Buerger 病患者での臨床研究にて有効性確認が行えたため、膠原病・リウマチ疾患への加療を行う。

2. 研究の進捗状況

血管再生治療において重要な方法論の一つとして、治療効果を非侵襲的かつ客観的な指

標を用い評価することにある。まずこの研究方法にかかわる重点を解決すべく、血流評価法である ABI、核医学検査、皮膚血流検査法を血管新生治療の一つである骨髄再生療法を行った患者群での成績で比較。予後への影響を含め、初年度より本研究と同時にまとめたデータとして、血管新生療法の非侵襲的臨床血流評価法としてまとめ、論文を作成、採択され、Annals of vascular disease 誌に掲載された。徐放化 bFGF 治療に関しての有効性は、この非侵襲的かつ疼痛を伴わない血流評価法を用いることとし、閉塞性動脈硬化症及びバージャー病に対する臨床有効性をまとめ、現在論文投稿中である。また、当該研究の対象疾患である血管炎・膠原病に対する臨床効果も検証。まだ少数例であるが研究対象疾患は特異かつ難病疾患を含み、症例報告としての意義もあるため、難治性疾患である Churg-Strauss 症候群による潰瘍への有効性、及び SLE による下肢の潰瘍患者への有効性をそれぞれ一例報告として二編作成、投稿し採択されている。現時点では下肢潰瘍に対する局所療法として非常に有用であることが判明したが、今後筋血流全体への有効性を含めた発表を予定している。現在まで行った研究の途中経過の総括を平成 22 年日本創傷治療学会指定演題で発表した。この結果、学会賞を受賞し、評議員に選出された。現在研究内容を海外誌投稿中である。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。対象疾患患者の治療群症例数は 6 人(75%)に達しているが、全国より紹介された重症症例が多いため断端形成術等他の加療を併用すべき患者も多く、本研究の単一加療による有効性確認のプロトコールから除外される患者も多い。こ

のため引き続き症例数を増やしている。

4. 今後の研究の推進方策

当該研究に対する注目度は再生医療研究者にとどまらず、海外の Drug discovery、特に biomaterial を研究する多くの研究者から注目を得、特に海外学会において多くの質問やコメントをもらっている。この結果海外の出版社からの投稿依頼も受けており、今年度は臨床研究の論文発表に加え、学術本 (e-publish) を予定している。臨床症例数の増加に対しては、循環器系学会 (循環器学会、心臓病学会、脈管学会) に加え、創傷治癒学会 (評議員)、下肢救済足病学会 (評議員)、フットケア学会等での活動を行っている。またテレビ放映、週刊誌掲載、東京都主催会合、国際バイオフォーラム等での発表機会を得ており、一般知名度も徐々に増え、当院再生医療科外来受診数、他大学からの紹介患者数も増加している

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Shuhei Tara, Gen Takagi, Masahiro Yasutake, Masaaki Miyamoto, Kyoichi Mizuno. The Novel Approach to the Ischemic Skin Ulcer with Systemic Lupus Erythematosus: Therapeutic Angiogenesis by Controlled-Release Basic-Fibroblast Growth Factor. Geriatrics and Gerontology International. (査読有) In press, 2011
2. Shuhei Tara, Masaaki Miyamoto, Gen Takagi, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. Prediction of Limb Salvage after Therapeutic Angiogenesis by Autologous Bone Marrow Cell Implantation in Patients with Critical Limb Ischemia. (査読有) Annals of Vascular Diseases. 4, 24-31, 2011
3. 高木 元、宮本正章、水野杏一、【再生医療の現状と将来】(査読無) 下肢血管再生治療. ICU と CCU. Vol. 34, No. 5, 405-409, 2010
4. Hidekazu Kawanaka, Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss syndrome complicated by an intractable ischemic ulcer. (査読有) The American Journal of the Medical Sciences. 338, 341-342, 2009
5. 宮本正章, 高木元, 太良修平, 高野仁司, 高木郁代, 安武正弘, 水野杏一. 【再生医療の現状と将来展望】再生医療の現状と将来展望 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. 日本医科大学医学会雑誌 5 巻 1 号 Page33-37. 2009.02)

[学会発表] (計 6 件)

1. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. Total Management of Ischemic Wound in an Era of Therapeutic Angiogenesis. 第 75 回日本循環器学会, 東京 2011
2. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Kyoichi Mizuno. The Mechanism of Local Therapeutic Angiogenesis to the Systemic Vascular Function for Limb Ischemia. 3rd International Conference on Drug Discovery & Therapy. Dubai UAE. 2011
3. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. Protein Therapy Using Control-Released b-FGF in Patients with Ischemic Limbs: A Possible Alternative to Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation. TERMIS. Seoul, Korea, 2009
4. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. The Therapeutic Angiogenesis and Systemic Endothelial Tone. American College of Cardiology, the 59th Annual Scientific Session. Atlanta, USA, 2010
5. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. The Effect of Therapeutic Angiogenesis to Endothelial Function. 第 74 回日本循環器学会, 2010
6. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. Radionuclide Determination of Therapeutic Angiogenesis. Study from Critical Limb Ischemia Patients. American College of Cardiology 57th annual scientific session. Chicago, USA. 2008

[図書] (計 3 件)

1. 高木元, 末梢動脈疾患: 循環器内科学, 339-341. 2010 年. 水野杏一、安武正弘、平山悦之編. シュプリンガー・ジャパン株式会社.
2. 高木元, 宮本正章等, 足の創傷をいかに治すか. 156-160. 2009 年. 市岡 滋 寺師浩人編, 克誠堂
3. 高木元、宮本正章、水野杏一. 幹細胞移植: 透析患者の末梢動脈疾患とフットケア. 108-114, 2008 年, 小林修三編、医薬ジャーナル社