

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 30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

研究成果の概要(和文):

細胞や増殖因子を用いた血管再生治療が世界的に行われるようになり、骨髄細胞から分泌される増殖因子が血管新生に寄与していることが判明した。しかし最適な血管再生の方法はまだ定まっていない。我々は特に難治性血管炎を対象として、徐放化bFGFによる血管再生治療を考案、臨床研究を行った。初年度には治療効果判定のための最適な血流評価法を提唱した。次年度、次々年度には難治性疾患である Churg-Strauss 症候群と SLE による末梢潰瘍への有効性を症例報告した。最終年度には閉塞性動脈硬化症、Buerger 病を対象とし、徐放化bFGF 血管再生治療の効果を自己骨髄採取血管再生治療の効果と比較し、同等の有効性を証明した。また、このような多様な難治性血管病での有効性を学術本「血管炎」にて紹介し、海外からも評価を受けている。

研究成果の概要(英文):

To date, clinical studies on promoting therapeutic angiogenesis in ischemic tissues have focused exclusively on the use of cell therapy or angiogenic growth factors. In fact, autologous mononuclear cell is reported that potential effective approach for peripheral artery disease and the mechanism is based on the production of variable cytokines from mononuclear cells. An optimal delivery strategy has not been established yet. To establish therapeutic angiogenesis strategies applying for intractable vasculitis, we investigated a therapeutic angiogenesis that could safely cure intractable ulcers, utilizing basic fibroblast growth factor application with a drug-delivery system (DDS). 1st year, we reported ideal methodological approach to evaluate clinical angiogenesis. 2nd to 3rd year, the clinical effect for Churg-Strauss syndrome and SLE were reported. At final year, the effect of this therapy was compared with bone marrow mononuclear cells implantation for atherosclerosis obliterans and Buerger's disease. These widely effective clinical effects for variable intractable vasculitis were published to the book "Vasculitis", with attract attention from worldwide.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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. 研究開始当初の背景

難治性血管炎(膠原病・リウマチ疾患を含む)に伴う指・趾の虚血・潰瘍は頻度の多い合併症でありながら、ほとんどが血管形成術、血行再建手術の適応外である。またその治療抵抗性から大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病や膠原病・リウマチ疾患に対し施行、31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や、成長因子を産生する。しかし骨髄採取は侵襲的なため反復投与が難しい。さらに細胞数、成長因子濃度を定量化する事が不可能である。

2. 研究の目的

そこで足趾等の末梢虚血性疾患に対して、より単純な操作により投与可能であり、製剤化が可能な新たな血管新生再生治療法を確立する事を目的とした。

3. 研究の方法

強力な血管新生効果を有する b-FGF 蛋白を Drug Delivery System (DDS)による徐放化機序で調整した新規血管再生治療として開発、京都大学との共同臨床研究により 600 μ g を下肢筋肉内へ投与するプロトコルで施行した。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った。

4. 研究成果

20年度:血管新生療法に必要なかつ有効な臨床血流評価法を論文にて提唱(学会発表 13, 14, 15, 17, 18, 20, 論文 4)。

21年度:難治性血管炎(Churg-Strauss 症候群)性潰瘍に対する初期治療成功例の症例報告(論文 9, 図 1)

22年度:膠原病(SLE)性潰瘍への有効性を発表(学会奨励賞:学会発表 9)、論文症例報告(論文 5, 図 2)。連続 10 例の有効性を学会発表した(日本創傷治癒学会学会賞受賞:学会発表 3, 5, 10)。

23年度:本治療法の安全性を bFGF 血中濃度測定、尿蛋白測定にて確認、初期血流指標の改善を20年度に確立した血流指標である経皮酸素分圧、Tc-TF 核医学検査により確認し改善を認めた。また、骨髄幹細胞移植再生医療と比較した長期予後に関して考察、その結果は同等であると判断し計 25 例の末梢動脈病変患者での有効性を報告した(論文 2)。本研究の研究の総括をINTECH出版「Advances in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis」に分担執筆(図書 1)。オープンアクセスの電子出版であり、世界各国よりすでに675回ダウンロードされ、米国を主体に各国でダウンロードされている。また、本研究のドラッグデリバリーシステム(DDS)を利用し

た再生医療は飛躍的に日本国内で発展した。各科領域での治療応用の紹介と統一されたプロトコル作成を目的とし「第一回 DDS 徐放化再生医療研究会」平成 23 年 12 月 3 日主催。研究代表者は事務局長を務めた。外科(論文 6)、耳鼻科、歯科領域で現在臨床研究中の大学との交流ができたことは当初の計画以上の実績であったと考える。また今後の発展的研究を基礎研究にて行い論文発表した(論文 3)。本治療法の閉塞性動脈硬化症に対する臨床研究が京都大学において先進医療として開始された。よって今後は本治療法を当該研究である難治性疾患を含めた適応での継続を予定している。同時に臨床使用を目指した製剤化の動きもあり、今後製薬企業による販売が実現可能である。当大学においては、企業による製剤化が実現化し、生産開始できるまでの期間、今後も当面は当院院内での調整、生産を行い臨床研究は継続する予定としている。

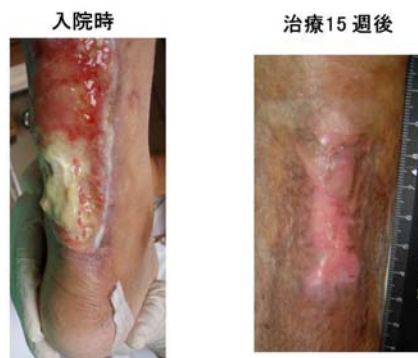


図1. Churg-Strauss症候群に対する血管再生治療の効果(論文9)

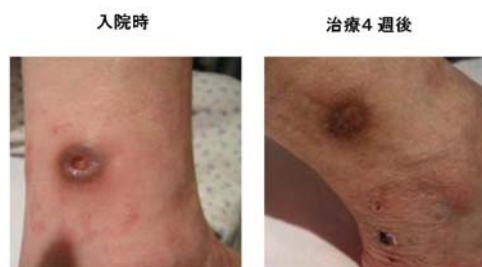


図2. SLEに対する血管再生治療の効果(論文5)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

1. 宮本正章, 高木元. 糖尿病患者の重症下肢虚血に対する血管再生治療—Limb salvageのためのあらたな戦略. 医学のあゆみ 240(11): 909-916, 2012.

2. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Shuhei Tara, Ikuyo Takagi, Hitoshi Takano, **Masahiro Yasutake**, Yasuhiko Tabata, **Kyoichi Mizuno**: 査読あり
Controlled-release basic fibroblast growth factor for peripheral artery disease: comparison with autologous bone marrow-derived stem cell transfer. Tissue Eng Part A, 17, 2787-2794, 2011
doi:10.1089/ten.tea.2010.0525.
3. Jiro Kurita, **Masaaki Miyamoto**, Yosuke Ishii, Junya Aoyama, **Gen Takagi**, Zenya Naito, Yasuhiko Tabata, Masami Ochi, Kazuo Shimizu: 査読あり
Enhanced vascularization by controlled release of platelet-rich plasma impregnated in biodegradable gelatin hydrogel. Ann Thorac Surg, 92, 837-844, 2011
doi:10.1016/j.athoracsur.2011.04.084
4. Shuhei Tara, **Masaaki Miyamoto**, **Gen Takagi**, Yoshimitsu Fukushima, Sonoko Kirinoki-Ichikawa, Hitoshi Takano, Ikuyo Takagi, Hiroshi Mizuno, **Masahiro Yasutake**, Shinichiro Kumita, **Kyoichi Mizuno**: 査読あり
Prediction of limb salvage after Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in patients with critical limb ischemia. Ann Vasc Disease 4, 24-31, 2011.
doi: 10.3400/avd.oa.10.01049
5. Shuhei Tara, **Gen Takagi**, **Masaaki Miyamoto**, Sonoko Kirinoki-Ichikawa, Teppei Yamamoto, Hitoshi Takano, Ikuyo Takagi, **Masahiro Yasutake**, Yasuhiko Tabata, **Kyoichi Mizuno**: 査読あり
Novel approach to ischemic skin ulcer in systemic lupus erythematosus: therapeutic angiogenesis by controlled-release basic fibroblast growth factor. Geriatr Gerontol Int. 11, 527-530, 2011.
doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00695.x
6. Akira Katsuno, Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, Yasuhiko Tabata, **Masaaki Miyamoto**, Takashi Tajiri: 査読あり
The controlled release of basic fibroblast growth factor promotes a rapid healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates apoptosis in granulation tissue. J. Surg Research. 167, 166-72. 2011.
doi: 10.1016/j.jss.2009.05.042
7. **宮本正章**, **高木元**, 太良修平, 桐木園子, 久保田芳明, **水野杏一**. 査読なし【日本のフットケア・下肢救済に必要な医療】日本におけるフットケア・下肢救済医療 血管治療医の役割 血管再生医療. PEPARS, 48号 Page87-94. 2010
8. **高木元**, **宮本正章**, **水野杏一**. 査読なし
下肢血管再生治療. ICUとCCU 34(5): 405-409, 2010.
9. Hidekazu Kawanaka, **Gen Takagi**, **Masaaki Miyamoto**, Shuhei Tara, Ikuyo Takagi, Hitoshi Takano, **Masahiro Yasutake**, Yasuhiko Tabata, **Kyoichi Mizuno**: 査読あり
Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss Syndrome complicated by an intractable ischemic leg ulcer. Am J Med Sci, 338, 341-342, 2009
doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181abbd09
10. **宮本正章**, **高木元**, 太良修平, 水野博司, 田畑泰彦, **水野杏一**. 査読なし【患者までとどいている再生誘導治療 バイオマテリアル、生体シグナル因子、細胞を利用した患者のための再生医療の実験】組み合わせ 足場と細胞増殖因子 皮膚真皮 皮膚真皮の再生誘導治療. 遺伝子医学MOOK13号 232-236. 2009
11. **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**. 査読あり
[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. 日本医科大学医学雑誌 5巻 33-37, 2009.
12. **宮本正章**, **高木元**, 高野仁司, 川中秀和, 大坪春美, 水野博司, 松田範子, 秋丸琥甫, 徳永昭, 高橋将文, 池田宇一, **水野杏一**. 査読なし【膠原病の合併症とその対策】
膠原病による難治性皮膚潰瘍とその対策. リウマチ科 39巻 149-155, 2008.
13. **宮本正章**, **高木元**, 高野仁司, 川中秀和, 大坪春美, 水野博司, 田畑泰彦, **水野杏一**: 査読なし
皮膚組織の再生医療. Medical Science Digest 34(3): 119-122, 2008.
14. **高木元**, **宮本正章**, **水野杏一**: 査読なし
糖尿病性潰瘍・壊疽 看護技術 54(2), 17-19, 2008.
15. 太良修平, **宮本正章**, **水野杏一**: 査読なし
末梢動脈疾患(PAD), 膠原病による潰瘍・壊疽. 看護技術 54(2), 13-16, 2008.

[学会発表](計 20 件)

1. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Shuhei Tara, Ikuyo Takagi, Hitoshi Takano, Masahiro Yasutake, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. Total Management of Ischemic Wound in an Era of Therapeutic Angiogenesis. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. 2011 年 3 月 18 日横浜
2. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Ikuyo Takagi, Shuhei Tara, Sonoko Ichikawa-Kirinoki, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. The Mechanism of Local Therapeutic Angiogenesis to the Systemic Vascular Function for Limb Ischemia, 3rd International conference on drug discovery & therapy. 2011 年 2 月 10 日ドバイ, UAE
3. **高木元**, 宮本正章, 太良修平, 桐木園子, 田畑泰彦, 水野杏一. 再生誘導医療の基礎応用と実践的臨床応用～創傷治癒とその先へ～. 第 40 回日本創傷治癒学会年次学術集会. 2010 年 12 月 02 日東京
4. Jiro Kurita, Masaaki Miyamoto, Yosuke Ishii, **Gen Takagi**, Shuhei Tara, Kyoichi Mizuno, Yoshimitsu Fukushima, Shin-ichiro Kumita, Zenya Naito, Yasuhiko Tabata, Masami Ochi, Kazuo Shimizu. Enhanced Vascularization by Controlled Release of Platelet-Rich Plasma impregnated in gelatin hydrogels for Critical Limb Ischemia in Rats. American Heart Association 82nd Scientific Sessions. 2010 年 11 月 16 日シカゴ, USA
5. 宮本正章, **高木元**, 太良修平, 水野博司, 百束比古, 田畑泰彦, 水野杏一. 臨床応用の始まった再生医療 治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する血管再生療法(骨髄幹細胞&DDS徐放化蛋白). 第 35 回日本外科系連合学会. 2010 年 6 月 18 日千葉
6. 太良修平, 桐木園子, 山本哲平, **高木元**, 高野仁司, 安武正弘, 宮本正章, 水野杏一. SLEに合併した虚血性潰瘍に対して徐放化 bFGFによる血管新生療法が奏功した 1 例. 日本老年医学会第 51 回関東甲信越地方会. 2010 年 3 月 20 日東京
7. Hitoshi Takano, Masaaki Miyamoto, Shuhei Tara, **Gen Takagi**, Koji Katoh, Sonoko Kirinoki, Masahiro Yasutake, Kyoichi Mizuno. Long-term Clinical Outcome and Cost Effectiveness of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation in Patients with Critical Limb Ischemia. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. 2010 年 3 月 17 日京都
8. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Ikuyo Takagi, Shuhei Tara, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. The Therapeutic Angiogenesis and Systemic Endothelial Tone. American College of Cardiology 59th Annual Scientific Session. 2010 年 3 月 15 日アトランタ, USA
9. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Ikuyo Takagi, Shuhei Tara, Hitoshi Takano, Masahiro Yasutake, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. The Effect of Therapeutic Angiogenesis to Endothelial Function. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. 2010 年 3 月 8 日京都
10. 宮本正章, **高木元**, 高木郁代, 加藤浩司, 太良修平, 桐木園子, 高野仁司, 安武正弘, 水野杏一, 水野博司, 田畑泰彦, 松田範子, 黄川田信允, 大石沙織, 内田英二, 徳永昭. 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. 第 44 回日本高気圧環境・潜水医学会, 2009 年 11 月 1 日東京
11. 太良修平, 宮本正章, 加藤浩司, **高木元**, 高野仁司, 高木郁代, 安武正弘, 水野杏一. 自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法後の下肢切断予測因子の検討. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 2009 年 9 月 19 日札幌
12. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Yoshimitsu Fukushima, Shinichiro Kumita, Hiroshi Mizuno, Shuhei Tara, Hitoshi Takano, Koji Kato, Ikuyo Takagi, Kyoichi Mizuno. Clinical Determination of Therapeutic Angiogenesis by Radionuclide Angiography. The Fifth International Conference on Cell Therapy for Cardiovascular Disease. 2009 年 1 月 15 日ニューヨーク, USA
13. **Gen Takagi**, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Ikuyo Takagi, Hitoshi Takano, Koji Kato, Syuhei Tara, Harumi Ohtsubo, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. Protein Therapy Using Control-Released b-FGF in Patients with Ischemic Limbs. 2nd TERMIS World Congress. 2009 年 9 月 1 日ソウル, 韓国
14. Shuhei Tara, **Gen Takagi**, Koji Kato, Hitoshi Takano, Ikuyo Takagi, Masahiro Yasutake, Masaaki Miyamoto, Kyoichi Mizuno. A prognostic indicator for limb amputation before bone marrow mononuclear cells implantation. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. 2009 年 3 月 21 日大阪
15. **高木元**, 宮本正章, 福嶋善光, 汲田伸一郎, 太良修平, 安武正弘, 水野杏一. 下肢新生血管径の臨床評価. 第 8 回日本再生医療学会. 2009 年 3 月 5 日東京

16. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Hidekazu, Kawanaka, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. Novel Approach for most Difficult Case due to Vasculitis Complicated with Infected Ulcer. CCT2009. 2009年1月29日神戸
17. 高木元、宮本正章、安武正弘、福嶋善光、汲田伸一郎、太良修平、高野仁司、加藤浩司、高木郁代、水野杏一. 再生医療の臨床評価の問題点と多角的評価の必要性. 第56回日本心臓病学会学術集会, 2008年9月10日東京
18. 高木元、宮本正章、安武正弘、高木郁代、高野仁司、加藤浩司、太良修平、大坪春美、田畑泰彦、水野杏一、徐放化 basic FGF蛋白による血管再生治療—低侵襲、安全かつ有効な再生治療の提案—, 第14回日本血管内治療学会総会, 2008年7月26日, 東京
19. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Masahiro Yasutake, Yoshimitsu Fukushima, Shinichiro Kumita, Hiroshi Mizuno, Shuhei Tara, Hitoshi Takano, Koji Kato, Ikuyo Takagi, Kyoichi Mizuno. Radionuclide Determination of Therapeutic Angiogenesis Study from Critical Limb Ischemia Patients. American College of Cardiology 57th Annual Scientific Session, 2008年4月1日シカゴ、USA

[図書] (計3件)

1. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno. INTECH Publishers. Therapeutic Vascular Angiogenesis for Vasculitis Related Peripheral Artery Disease: Advances in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis. 211-220. 2011
2. 宮本正章. 知らないと怖い糖尿病の話. PHP新書. 全212ページ. 2011
3. 高木元. シュプリンガー・ジャパン株式会社. 末梢動脈疾患: 循環器内科学. 339-341. 2010

[その他]

日本医科大学付属病院 再生医療科
ホームページ

<http://hosp.nms.ac.jp/shinryo/internal4.html>

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

宮本 正章 (MIYAMOTO MASAOKI)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号:50229895

安武 正弘 (YASUTAKE MASAHIRO)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号:70281433

水野 杏一 (MIZUNO KYOICHI)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号:00267121