

プレスリリース

高度急性腎障害に対する CD34 陽性細胞移植による世界初の再生治療症例報告 世界的な学術誌『Stem Cells Transl Med』に掲載

湘南鎌倉総合病院(神奈川県)は、2020年に「急性腎不全に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植治療」の臨床研究 1 例目を実施し、予想を上回る効果を認めたことから、細胞領域の世界的な学術誌『Stem Cells Transl Med』の電子媒体(2021年5月6日付)に論文が掲載されました(e-Pub ahead)。CD34 陽性細胞を用いた急性腎不全に対する再生医療は世界初の試みです。急性腎不全は近年、急性腎障害(AKI)と呼ばれ、数時間から数日で腎臓の働きが低下し、重症になると1カ月以内で死亡するケースも多い病気です。今回の研究成果は、自己細胞を用いることで、拒絶反応など免疫反応を引き起こすことなく、安全かつ発症後1週間以内に速やかに実施でき、広く血管再生と抗炎症の両方の効果を得られる治療法を見出した点にあります。今後は、投与する細胞の再生力をさらに高める手法を開発し、基礎研究、さらには臨床研究を推進し、安全で有効な再生医療を提供できるよう努めてまいります。

<背景>

AKI は数時間から数日で腎臓の働きが低下し、体内から水分や不要となった老廃物を排泄できなくなる病気です。多くは尿が出なくなり(一部は尿が出ている場合もある)、むくみ、吐き気、呼吸困難、全身倦怠感などが生じます。重症の場合には1カ月以内の死亡も多い病気です。

患者のうち完全に回復できるのは30%程度で、10%程度の患者は腎機能が廃絶し、腎代替療法(血液透析、腹膜透析、腎移植)を強いられます。残り60%は回復せずに慢性腎臓病(CKD)となり、治療継続が必要となります。

AKI を発症する原因としては、手術後の鎮痛剤など薬剤による副作用、高度な脱水、腸管出血性大腸菌感染症(O-157)や溶血性連鎖球菌など細菌感染、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)といったウイルスによる感染など多数あります。

また、集中治療室(ICU)に入室している患者の6~36%がAKIを有し、0.4~3.3%の患者は透析を必要とする高度な急性腎不全を合併しています。こうしたICU患者の予後に関しては、世界的に見ると、いまだ死亡率50%を超えており、生命予後に大きな影響を与える病態です。

しかしながら、現時点で、腎障害の修復を促進しAKIを改善する治療法は確立していません。可能な治療はAKIから生じるさまざまな症状(人工心臓を用いた心臓補助による敗血症や血栓塞栓症)に対し、それぞれの治療を行うだけです。

AKI患者の腎臓の中では虚血と炎症が多く起きています。これら原因(病態生理)を長年研究してきた当院腎グループでは、これまで動物モデルのさまざまな細胞を用い、再生医療の基礎的検討を行ってきました。すでにマウスで作成した虚血再灌流急性腎不全モデルに対するヒト末梢血由来培養単核球細胞の有用性も報告しています(Ohtake T, Kobayashi T, et al: Cell Transplantation 2018; 27: 520-530)。

しかし、我々が調べた限り、ヒト急性腎不全での細胞移植治療の有用性を示した報告は世界的にありませんでした。

<研究手法と成果>

そこで、当院では「急性腎不全に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植治療」の第1相・2相(phase I/II)臨床研究を第2種(特定認定)再生医療等委員会での承認、厚生局への届出を経て2018年3月より開始しました。

1)十分な説明と同意に加え適性評価

患者は30代男性で、急な発症で高度な高血圧から透析治療を要するほどのAKIを呈し、入院となりました。腎機能の指標である血液中クレアチニン値は通常、1mg/dl程度、推算糸球体濾過量(eGFR)は60ml/分/1.73m²以上ですが、この患者はAKI発症の半年前には1.5mg/dl(eGFR 45ml/分/1.73m²)程度だったにも関わらず、急に10mg/dl(6.1ml/分/1.73m²)程度まで腎機能は低下し、入院後、血液透析治療を実施しました。

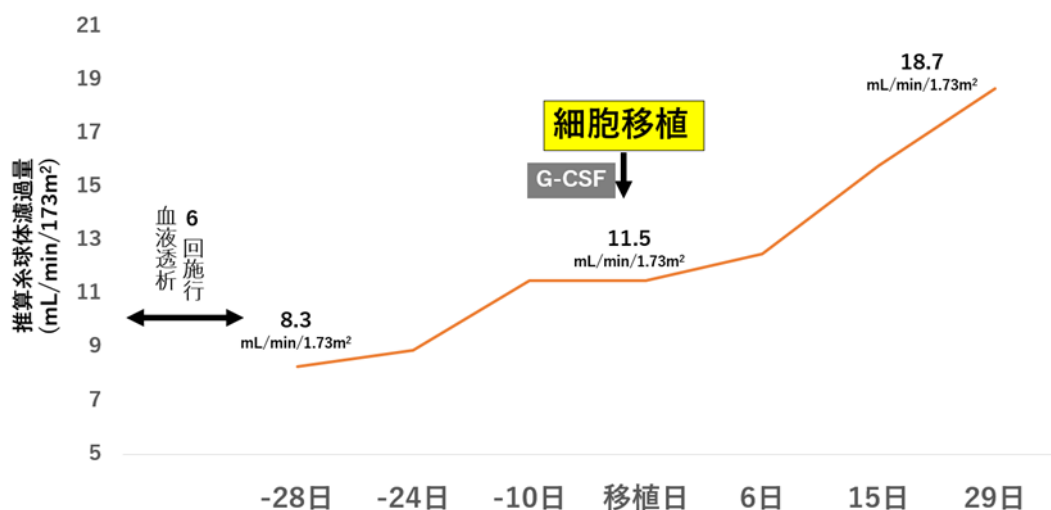
全身管理と血圧管理を行い、血液透析は離脱しましたが、その後もクレアチニン値が 5mg/dl 程度 (11.5ml/分/1.73m²) で推移、十分回復せず、高度な腎障害が遷延したため、十分な説明と同意、厳格なスクリーニング(選別)による適性評価を行った上で、本細胞治療を行いました。

2) 腎動脈に CD34 陽性細胞を数千万個注入

顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)*1 を 5 日間投与し、白血球全体の数を通常の 5 倍から 8 倍程度までに増加させ、この中にある単核球のうち、CD34 という名称のタンパク質を発現している、いわゆる CD34 陽性細胞*2 のみを特殊な分離機械で(磁氣的に)採取し、これをカテーテル(管)によって患者の腎動脈に直接投与しました。腎動脈から投与した CD34 陽性細胞は片腎あたり 4,500 万個、両腎で合計 9,000 万個に上ります。

3) クレアチニン値 6mg/dl が 6 カ月後には半減、さらに現在も改善中

一旦、プラトー(水平状態)に近い状態となった腎機能は、細胞移植治療 1 ヶ月後にクレアチニン値 6mg/dl (18.7ml/分/1.73m²)、6 カ月後に 2.9 mg/dl (21.2ml/分/1.73 m²)、さらにその 3 カ月後には 2.5mg/dl (24.9ml/分/1.73m²) と、さらなる改善を認めました。



(G-CSF 顆粒球コロニー形成刺激製剤)

4) 自己細胞を用いるため拒絶反応がない

我々が実施した臨床研究の意義は、自己の細胞を用いることで、拒絶反応など免疫反応を惹起することなく、安全かつ発症後 1 週間以内に速やかに実施でき、広く血管再生と抗炎症の両方の効果を得られる治療法を見出した点にあります。

<今後の展望>

再生治療に用いる細胞ソースは多々ありますが、現時点では体性幹細胞*3を使うのが主流です。幹細胞は骨髄由来、末梢血由来、脂肪組織由来、臍帯血由来など、基となる臓器が多々あります。用いる幹細胞としては間葉系幹細胞、造血幹細胞があります(骨髄由来間葉系幹細胞、末梢血由来造血幹細胞などと呼ばれます)。

我々の施設では、強力な血管新生作用や抗炎症作用を有する CD34 陽性幹細胞に着目し、これまでに重症下肢虚血(足の壊疽)、脊髄損傷、肝硬変など、確立した治療法のない疾患を対象として再生医療に取り組んできました。

神戸大学整形外科では骨折後の骨融合が図れない難治性骨折(偽関節)に対し、CD34 陽性幹細胞が大きな効果を発揮しているとの報告があります。

再生医療にとって大きなターニングポイントとなった CD34 陽性血管内皮前駆細胞による強力な血管新生作用の発見は、1997 年に浅原孝之・湘南鎌倉総合病院湘南先端医学研究所副センター長(元・東海大学再生医療科学教授)により、血管内皮前駆細胞として米科学誌『Science』に初めて報告されました。それ以来、この細胞を用いた再生医療は大きく飛躍しました。その後、この細胞には抗炎症作用があることも報告され、虚血と炎症が重要な原因となっている急性腎障害に対しても有効な細胞治療の一つになり得るとの考えから、今回の臨床研究に至りました。

当院に隣接する湘南ヘルスイノベーションパーク(湘南アイパーク)には主に基礎研究を行う湘南先端医学研究所があり、また 2021 年 4 月 1 日、院内に包括的ながん治療拠点である先端医療センター棟が新設され、その中に再生医療センターが開設されました。今後、投与する細胞の再生力をさらに高める手法を開発し、基礎的研究、さらには臨床研究を推進し、安全で有効な再生医療を提供できるよう努めてまいります。

<補足説明>

*1: G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)

骨髓造血幹細胞を顆粒球(好中球)に分化するための特異的な刺激増殖因子。白血球を増やす。造血幹細胞の増殖や末梢血への動員を促進する作用を有する。

*2: CD34 陽性細胞

細胞表面マーカーとして CD34 を発現している未分化な細胞で、骨髓中や末梢血中に存在する。各種血液細胞(白血球、赤血球、血小板など)へ分化する以外に、血管内皮細胞へも分化する。強力な血管新生作用や抗炎症作用を有する。

*3: 体性幹細胞

ヒトの体の中に存在する幹細胞で、自己増殖能とともに 2 系統以上の細胞へ分化する性質を有する。造血幹細胞、脂肪組織あるいは骨髓由来間葉系幹細胞、神経幹細胞などを含む。

<研究チーム>

湘南鎌倉総合病院

院長代行 腎臓病総合医療センター長 湘南先端医学研究所センター長

小林修三

同院湘南先端医学研究所副センター長

予防医学センター 未病治療診断科部長

浅原孝之

同院副院長 再生医療科部長 湘南先端医学研究所主任研究員

大竹剛靖

同院腎臓病総合医療センター 部長

湘南先端医学研究所 研究員

鈴木洋行

<原論文情報>

Acute kidney injury successfully treated with autologous G-CSF–mobilized peripheral blood CD34-positive cell transplantation: A first-in-human report.

Stem Cells Translational Medicine (略 Stem Cells Transl Med)

<発表者>

Hiroyuki Suzuki, Takayasu Ohtake, Toshitaka Tsukiyama, Marie Morota, Kunihiro Ishioka, Hidekazu Moriya, Yasuhiro Mochida, Sumi Hidaka, Tsutomu Sato, Takayuki Asahara, and Shuzo Kobayashi

<報道担当>

湘南鎌倉総合病院
神奈川県鎌倉市岡本1370-1
代表電話:0467-46-1717
臨床研究センター 課長
湘南先端医学研究所 事務長
平田昌浩

Email: ccts1001ipark@shonankamakura.or.jp



湘南鎌倉総合病院(左)と隣接する先端医療センター