

10

特集 糖尿病と神経障害

糖尿病性神経障害の治療 4 再生医療

成瀬桂子^{1, 3)}, 柴田大河²⁾, 中村二郎³⁾

1) 愛知学院大学 歯学部 内科学講座 准教授

2) 大垣市民病院 糖尿病・腎臓内科 医長

3) 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 准教授

神経に対する再生医療は、中枢神経を中心に検討されている。とくに脊髄損傷モデルに対しては、損傷部に対する骨髄由来間葉系幹細胞、ES細胞およびiPS細胞などの幹細胞移植が有効であることが実験的に証明され、ES細胞を用いた脊髄損傷治療は、米国において一部臨床治験が開始されている。

糖尿病性神経障害に対する再生医療の検討は、現在までのところ、前駆細胞や幹細胞移植を中心に、実験的に検討されている段階である。これまでの検討では、神経機能や組織血流の改善、および神経形態の改善が報告され、糖尿病性神経障害に対する新しい治療法として期待が持たれている。こうした効果は、主に移植した細胞の豊富なサイトカイン分泌による間接的な効果と考えられている。本稿では、糖尿病性神経障害に対する再生医療について、これまでの実験的検討を概説し、今後の展望について考えたい。

糖尿病性神経障害と再生医療の可能性

糖尿病性神経障害は、糖尿病患者の30～50%が罹患しているとされ、糖尿病合併症のなかで最も頻度の高い合併症である。その症状は多岐にわたり、患者のQOLを損なうのみでなく、生命予後の悪化をもたらす。糖尿病性神経障害は、単発性神経障害、自律神経障害、末梢性多発神経障害に分類されるが、そのうち末梢性多発神経障害の頻度が最も高く、四肢遠位優位のしびれ、痛み、感覚異常、こむらえりなど、多彩な症状を示す。糖尿病性神経障害は高血糖により引き起こされる代謝異常と血流異常が密接に影響しあって発症・進展する。アルドース還元酵素阻害薬に代表される代謝改善薬や循環改善薬は一定の効果を示すが、こうした薬剤を使用しても改善しない患者に対しては、対症療法によって患者のQOL改

善を目指しているのが現状であり、より強力な治療法が求められている。幹細胞または前駆細胞を用いた再生医療は、より効果の強い治療法として、そして最終的な神経再生による治癒を目指して研究されている(図1)。

幹細胞と前駆細胞

幹細胞は、組織や臓器に成長するもととなる細胞であり、特定の細胞にだけ分化する能力を持つ「体性幹細胞」と、体を作るあらゆる細胞に分化できる「多能性幹細胞」に大別できる。万能細胞と呼ばれるすべての細胞に分化可能な細胞が多能性幹細胞であり、ES細胞(embryonic stem cells; 胚性幹細胞)、iPS細胞(induced pluripotent stem cells; 人工多能性幹細胞)がそれにあたる。そこから分化し、ある決まった種類の細胞に分化

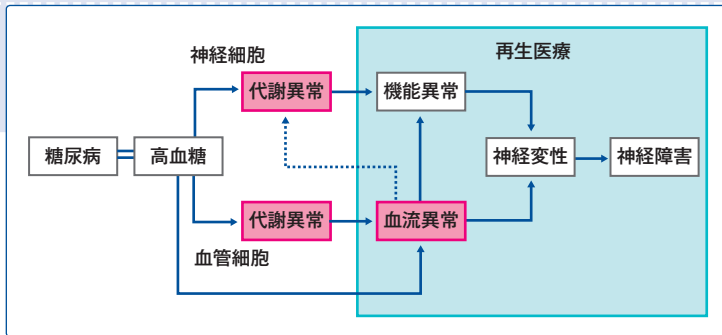


図1 糖尿病性神経障害の発症・進展様式と再生医療の可能性

表1 糖尿病性神経障害に対する再生医療としての細胞ソース

血管内皮前駆細胞
骨髄単核球
末梢血単核球
間葉系幹細胞
ES由来細胞
iPS由来細胞

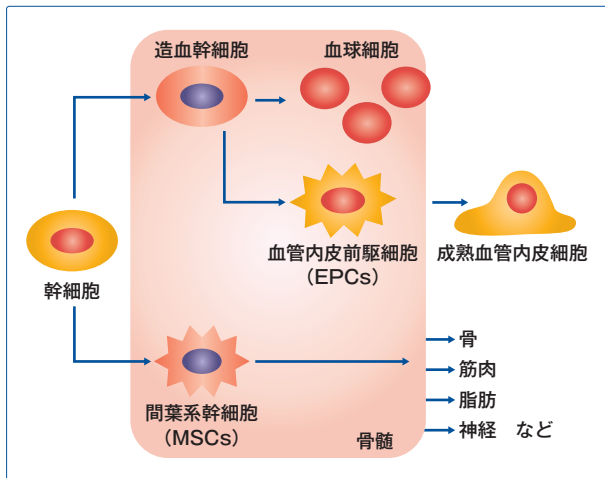


図2 幹細胞と前駆細胞

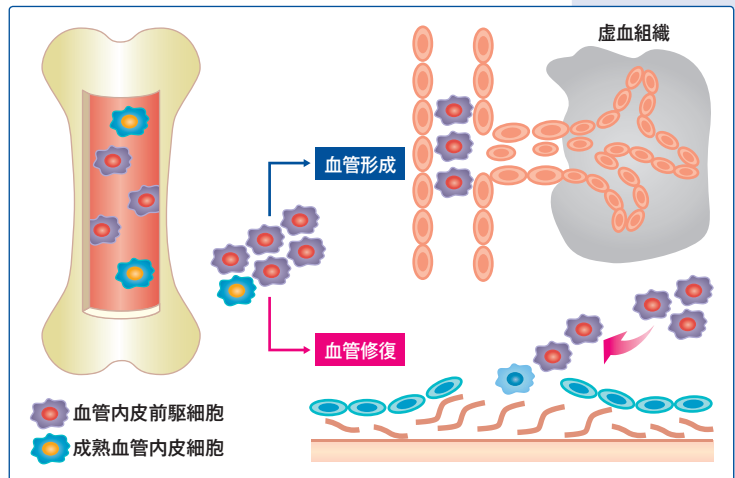


図3 成人における血管形成と血管修復への血管内皮前駆細胞の寄与

する方向性を持った細胞が体性幹細胞であり、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞などがそれにあたる。一方、前駆細胞とは、幹細胞よりさらに特定の細胞に向けて分化した細胞である。骨髄には体性幹細胞や前駆細胞が比較的多く含まれており、そうした細胞を含む骨髄単核球も細胞治療に用いられている(図2)。糖尿病性神経障害に対する幹・前駆細胞の移植療法として、動物実験を中心に、これまでに血管内皮前駆細胞、骨髄単核球、末梢血単核球および間葉系幹細胞などを用いて検討されている(表1)。

血管内皮前駆細胞の移植

血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cells)は、成熟動物における血管新生に関与していることが明らかにされ

ており、成人における血管新生の少なくとも一部には、血管内皮前駆細胞の内皮細胞への分化という、胎生期のような血管発生型の血管新生が関与すると考えられている^{1,2)}。血管内皮前駆細胞は、造血幹細胞と共通の先祖細胞である血球血管芽細胞から分化する。成人における血管内皮前駆細胞の多くは骨髄などの血球系幹細胞を多量に含有する組織に由来し、必要に応じて末梢血中に動員され血管新生部位に取り込まれるが、局所にも少数の前駆細胞が存在しており、必要時に分化誘導されると考えられている。また血管内皮前駆細胞は損傷血管の血管修復においても重要な役割を果たしており、流血中の血管内皮前駆細胞が損傷部位に生着、遊走、分化して血管を修復する(図3)。

血管内皮前駆細胞を、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの虚血部位に移植することで血管新生を誘導する血管新生療法は、すでに心血管領域を中心に臨床研究が行われており、良好な成績を上げている³⁾。筆者らは、糖尿病合併症に対する血管内皮前駆細胞を用いた血管新生療