

もう一度、 自分の足で。

日本で始まる下肢虚血疾患に対するHGF遺伝子治療



特定非営利活動法人
血管医学研究推進機構
ANGIOGENESIS MEDICINE FORUM



用語解説

●糖尿病

糖尿病は、血液のブドウ糖(グルコース)濃度(血糖値)が高い状態(高血糖状態)が続く病気です。放っておくと様々な臓器に合併症が起こる危険性が高くなります。

●合併症

合併症とは、ある病気が原因となって起こる別の病気です。例えば、糖尿病は血液中のブドウ糖濃度が必要以上に高くなる病気ですが、この病気のために血管が弱ると動脈硬化が起きやすくなり、(脳や心臓の血管が詰まってしまう)脳梗塞や心筋梗塞などの病気が起こることを指します。

登場人物

安野一彦(45)

一雄の長男。同居している。最近、健康に気を遣うようになってきた。

安野優美(15)

一彦の娘。中学生。

安野雄二(43)

一雄の次男



安野一雄(72)

ゴルフ好き。愛煙家。糖尿病を患っている。

ドクター：森田先生

「遺伝子治療」って何？

遺伝子治療は、ある遺伝子を患者さんの体内に入れ、その遺伝子がつくり出すたんぱく質の生理作用によって病気を治療するものです。1990年に米国で、先天的な免疫不全症であるADA欠損症の患者さんを対象に行われたのを皮切りに、重篤な遺伝子病やがん、HIVなどを対象に実施されてきました。日本においても1995年以降、ADA欠損症や何種類かのがんなどに対して実施されています。

これらの病気に対する治療に加えて最近注目を浴びているのが、生活習慣病や慢性疾患に対する遺伝子治療です。下肢や心臓に対する血管の病変や関節リウマチなどが対象で、患者数も多いため注目を集めています。



ハイ、安野です。
ああ、雄二か。先週は悪かったな

兄さん、いま読んでる雑誌に、オヤジの場合と似たような話が載ってるんだよ。
足の血管が詰まっているってことか？

ああ、今度雑誌を持っていくよ。それから、知り合いのドクターにも、もつと詳しく聞いてみる。
そうか、詳しく教えてくれ。
ああ、今度雑誌を持っていくよ。

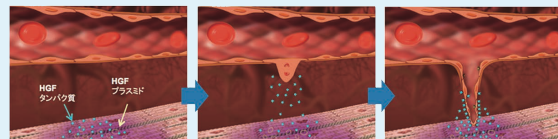
HGF 遺伝子治療薬というもので、目下開発中だそうだ。オヤジのように、血管が詰まる症状の患者に使うらしいんだよ。
閉塞性動脈硬化症という病気が多いんだけど、新しい治療薬ができてきているんだよ。

用語解説

● HGF

HGFとは、肝臓の細胞を増やす因子として1984年に日本で発見されました。肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factorの略)といいます。肝細胞を増殖させる働きのあるタンパク質です。その後の研究で新しく血管を作る作用があることがわかった物質です。血管が閉塞あるいは狭窄して、重症下肢虚血をおこす要因となっている場所に注射するとプラスミドDNAが細胞内に取り込まれ、HGF遺伝子からHGFが産生され、分泌されたHGFにより新しい血管が作られます。その結果、血液の流れがよくなり、症状(潰瘍)が改善することが期待されています。

【HGFのしくみ図】



いま診てもらっている医師の話では、ひびくなんて足を切らなへばやならないこともあるらしいんだ。

そうか……。
それで、このまま放っておいたら、どうなるんだ？

最近、ふさぎこんでるんだ。何とかしてやりたいんだがなあ。

ああ、
そうだったら、大したことな。当然、オヤジの好きなゴルフも無理なことか……

頼むよ。優美まで心配して、元氣ないんだ。
よし、わかった。任せとけ。

そうだな。俺も少し調べてみるよ。なんとか元氣出してくれるといいな。

●生活習慣病について

生活習慣病とは、以前は加齢が原因とも考えられ「成人病」と呼ばれていました。あまり好ましくない生活習慣の積み重ねや嗜好品の取りすぎなどからまき起こる病気の総称です。

原因

生活習慣病になる原因は、毎日の生活のいたるところにひそんでいます。主な原因としては、食事・運動・飲酒・喫煙・睡眠・ストレスなどがあります。

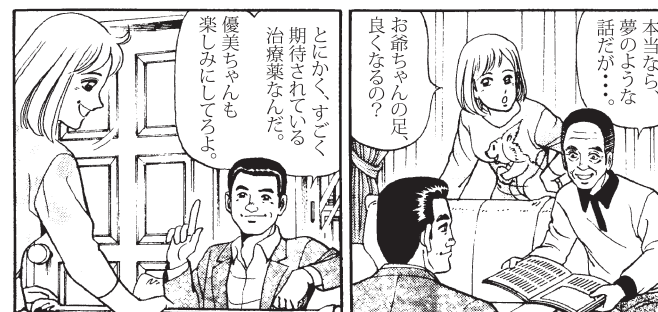
種類

代表的な病気は、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、がんなどです。

予防

高血圧や高血糖、脂質異常症などを予防するためには、血管を守ることが大切です。血管が傷むと弾力がなくなって高血圧になったり、また、血管の中にゴミがたまることで梗塞などを引き起こしたりします。

血管をホースに例えると、外に放置したホースは雨風にさらされて時間をかけてポロポロになり、破れたり、中にごみがたまって詰まったりします。同じことが血管で起こるのが、脳出血や脳梗塞・心筋梗塞などです。日頃から食事に配慮し、飲酒は飲む量を適量に、禁煙を推進し、休養を十分にとることが大きなポイントです。



用語解説

●動脈硬化について

症状

体のすみずみまで酸素や栄養素を運ぶ重要な役割を果たしているのが動脈です。この動脈が年齢とともに老化し、弾力性が失われて硬くなったり、動脈内にさまざまな物質が沈着して血管が狭くなり、血液の流れが滞る状態を動脈硬化といいます。

原因

動脈硬化は、加齢、食事、運動、喫煙、飲酒、ストレスなどの生活習慣の違いによって大きく影響されることがわかっています。

予防

動脈硬化は、動脈硬化の危険因子について確認し、ずばり生活習慣を見直すことが予防の第1歩です。

【動脈硬化の危険因子】

高血圧、脂質異常症(高脂血症)、糖尿病、肥満、喫煙、運動不足、偏った栄養バランスの食事(動物性脂肪の多い高カロリー食など)、アルコール、加齢、ストレスの有無など

【動脈硬化リスク度チェック】

1. 加齢: 男性: 45歳以上、女性: 55歳以上
 2. 喫煙
 3. 血糖値: 100mg/dl以上
 4. 血中脂質: 中性脂肪 150mg/dl以上、LDLコレステロール 140mg/dl以上、HDLコレステロール 40mg/dl以下
 5. 血圧: 最高血圧 140/最低血圧 90以上
- 以上のリスク項目に多く該当する方は要注意です。



用語解説

●閉塞性動脈硬化症の原因

タバコを吸う方、糖尿病の方、コレステロールが高い方が発症しやすいと言われています。

特に最近では透析を受けている患者さんが増えていますが、それは透析をすると糖尿病同様血管にカルシウムが沈着しやすく動脈硬化により血管が詰まりやすいという状況が起こりやすくなるからです。

●日常生活で気をつけることは？

まずは「**禁煙**」です。

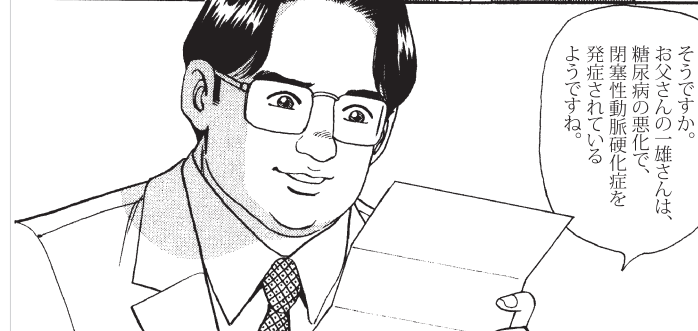
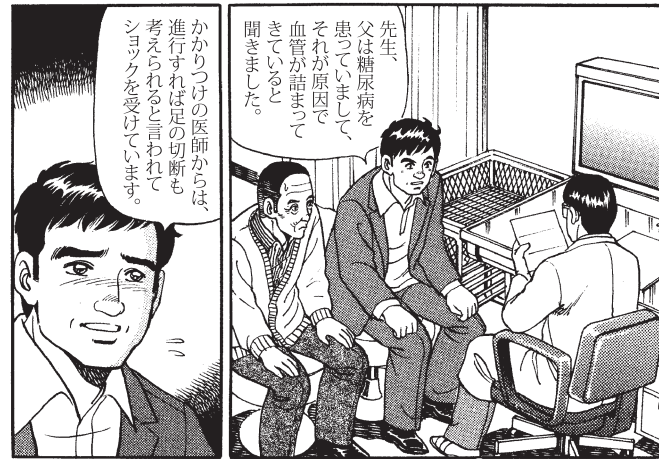
タバコは血管を収縮させる働きがあるため、血行が悪くなるし、動脈硬化そのものを進行させます。

「**食生活**」では、カロリーや塩分を減らすことを心がけましょう。

「**運動**」では、歩くことで足の血行を良くしましょう。

また「**フットケア**」も大切です。足を清潔に保ち水虫や靴ずれなどに注意しましょう。

禁煙、食生活、運動が大切です。



●日本のガン統計 (国立がん研究センターまとめ)

*死亡数が多いからだの部位 (2018年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	肺	胃	大腸	肝臓	脾臓
女性	大腸	肺	脾臓	胃	乳房
男女計	肺	大腸	胃	脾臓	肝臓

*罹患数の多いからだの部位 (2018年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	胃	大腸	肺	前立腺	肝臓
女性	乳房	大腸	胃	肺	子宮
男女計	大腸	胃	肺	乳房	前立腺



私は
今のところ
Ⅱ度か...



Ⅲ度 安静時疼痛
さらに血行が悪くなり、夜間などの安静時にも血液供給が不足し、疼痛(ずきずきする痛み)が起こるようになります。



Ⅳ度 潰瘍、壊死
足の先端部など、血流の特に悪いところから潰瘍や皮膚の壊死が生じます。場合によっては、足を切断せざるを得なくなります。



Ⅳ度になる前に、
何とかしたいな。
Ⅱ度の場合、
どんな治療法が
あるんですか？



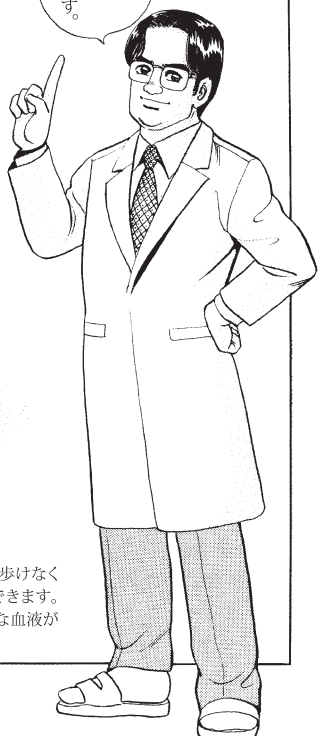
ASOと言っても、
あまり聞いたことが
ないでしようから
具体的な症状を
ちよつと説明
しましょう。

ASOは症状の
進行によって、
4段階に分けられます。

Ⅰ度 冷感、しびれ
連続歩行や運動の直後などに、冷感やしびれがみられるようになります。しかし、この段階では血行不全はそれほどひどくないため、多くの場合、症状もすぐに消え、通常は無症状です。



Ⅱ度 間欠性跛行
一定の距離を歩くと、筋肉が痛み・ひきつりを感じて歩けなくなりますが、しばらく休むと回復し、再び歩くことができます。安静時には血流が保たれていても、歩行時には十分な血液が足へ供給できなくなるために起こる症状です。



用語解説

●潰瘍

粘膜や皮膚の表面が炎症を起こしてくずれ、傷が深くえぐられたようになった状態で、皮膚の色が黒っぽく変色をしていたり患部がじゅくじゅくしていたりします。

●壊死

体の一部の組織や細胞が死ぬこと、またはその状態をさします。血液が供給されなくなった部位や火傷をした部位などに生じることがあります。

●受診のポイント

閉塞性動脈硬化症を専門に治療を実施する医学領域は循環器科です。治療をすすめるにあたり、また原因特定のためには、集学的チーム医療が不可欠です。チーム医療を実践し下肢救済治療における理解が深い病院にて治療を受けられることをお勧めします。連携領域は、心臓血管外科、形成外科、透析内科、整形外科などが挙げられますが、まずは血管が起因して発症するこの病気の検査は循環器で、血管の検査をされることをお勧めいたします。



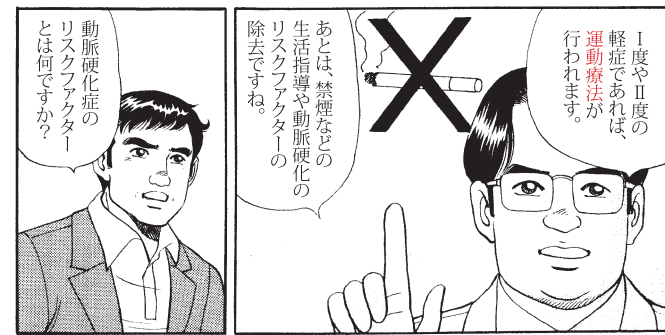
用語解説

●虚血性心疾患

動脈硬化・血管炎などの進行によって血管を失うことで、臓器・組織の血液供給が途絶え低酸素・低栄養状態が悪化する病気。程度が進行すると、組織の壊死が引き起こされ、臓器の機能が低下して重篤な状態に陥ることがあります。

●薬物療法

お薬を服用することで病気の治癒、またはQOL(クオリティ・オブ・ライフ:生活の品質)の改善を目指す治療法です。



●運動療法

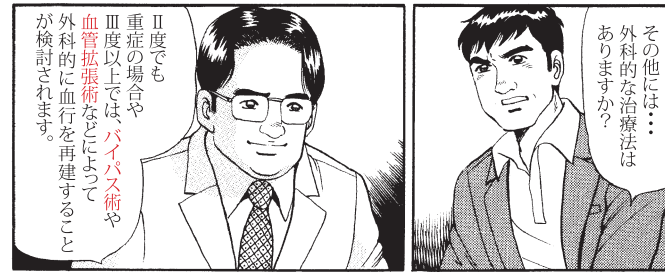
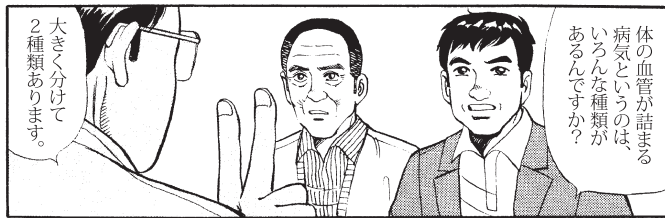
運動を手段として用いる治療法です。整形外科におけるリハビリテーションが一般的に知られていますが、糖尿病や虚血性心疾患、高血圧などの患者さんに向けた内科的な病気の場合にも用いられる治療法です。

●脂質異常(高脂血症)

脂質異常症(高脂血症)とは、血液中のLDLコレステロールやトリグリセライド(中性脂肪)が多すぎたり、HDLコレステロールが少なくなる病気です。脂質異常症(高脂血症)をほうっておくと、血管の動脈硬化が少しずつ進んでいき、やがて心筋梗塞や脳卒中等を引き起こします。

●高尿酸血症

尿酸の合成増加や腎臓での尿酸排泄低下により、血液中の尿酸が異常増加すること。痛風の原因と言われています。



用語解説

●パージャー病～TAO(ティーエーオー)

四肢の動脈および静脈に炎症が起こりそこに血栓ができて血管の内腔を塞いでしまう病気です。症状は閉塞性動脈硬化症同様とされています。また、閉塞性動脈硬化症と異なり患者さんは若年で発症する場合があります。

●末梢性血管疾患

四肢の動脈が狭くなったり詰まったりして血流が悪くなり手足に様々な症状を引き起こす病気です。喫煙との深い関係もあります。パージャー病もこの末梢性血管疾患に含まれます。

●バイパス術

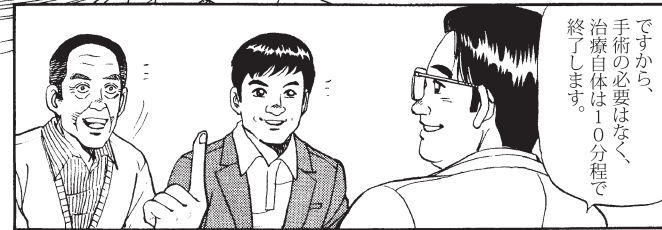
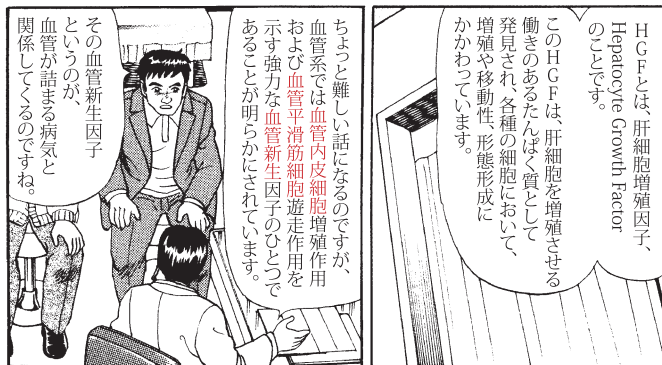
血管の狭窄や閉塞をきたした循環経路に対し、直接修復が不可能な場合に人工的に迂回路を作る手術をいいます。

●血管拡張術

血管の狭窄および閉塞部を広げる治療をいいます。近年では、医療材料の進歩により、治療法の選択肢も多様化してきています。

●カテーテル術

血管の病気の検査や治療を目的に、血管中に挿入する管のことをさします。



用語解説

●血管内皮細胞

血管内皮細胞とは、血管の内側にある一層の細胞です。種々の血管作動物質を放出し、血管中膜内の平滑筋の収縮・拡張を調節するほかに血小板の粘着、凝集を抑制し、血液が血管に凝固するのを防ぎ血管の保護をしていると考えられています。

●血管平滑筋細胞

血管壁を構成する平滑筋層に存在するものをさします。

●血管新生

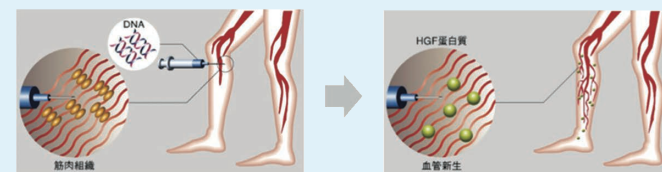
組織の維持や増殖に必要な酸素や栄養を得るため、既存の血管から新しい血管が作られることをさします。

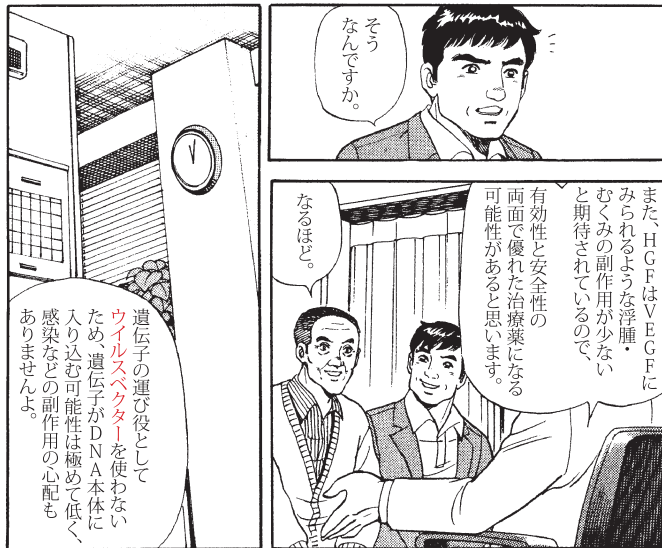
●HGF遺伝子治療 治療スケジュール

今後この治療薬は、保険適用で治療が受けられるようになります。(注:具体的な治療開始時期やお薬の詳細事項、治療について等々、製薬会社もしくは主治医、医療機関にお尋ねください。)

この治療薬は、生理食塩水で希釈し、血管が閉塞あるいは狭窄している部位に合計8ヶ所筋肉注射をします。注射は、主治医が下肢の血管状態を確認しながら実施します。エコーはもう1名の医師が確認しながら実施します。1回目の注射が終わって1ヶ月後に8ヶ所に2回目の注射を行います。経過を確認しながら3回まで治療を実施することができます。

HGFの血管新生作用により虚血部位の血流を回復させる





用語解説

●臨床研究や治験のしくみ

基礎研究で発見された新しいものは、臨床研究の過程まで進んでも色々なデータを調べるためにいくつかの研究を行います。一般的には、以下のような段階に分けられます。

【一般的な新薬開発のプロセスと期間】

プロセス	期間	内容
基礎研究	2～3年	新規素材の創薬および候補素材の絞り込み
前臨床試験	3～5年	動物実験を用いて、有効性および安全性を確認する試験
臨床試験	3～7年	第1相：少数健康人を対象にして、安全性および薬物動態を確認する試験 第2相：少数患者を対象にして、有効性および安全性を確認する試験 第3相：多数患者を対象にして、既存薬との比較により有効性および安全性を確認する試験
申請・承認	1～2年	国(厚生労働省)による審査

●お薬が確立されるまでの流れ





父さん、
いい話が聞けて
よかったな。

ああ、
ありがとう。
気持ち少し
晴れたよ。



おじちゃん、
明るくなって
よかったね。

頑張って
良くなる
からな。

うん、
優美も
応援するね。

いい治療法ですね。
でも、何年も経つて、
また悪化したら
どうなるんでしょうか？

HGFは繰り返し
投与ができる可能性が
あります。

それも、この治療法が
注目されている理由の
ひとつなんですよ。

そうですか…。
先生、
ありがとうございました。
これで、
将来の希望が
わきました。

一雄さんのような
患者さんが、
少しでも良く
なられるよう、
われわれも
一生懸命研究を
進めています。

つらいことも
あるでしょうが、
頑張ってください。

他の資料も
差し上げますので、
どうぞ
お読みください。

ありがとうございます。
失礼します。

用語解説

このHGFは、近年様々な研究結果から適応対象疾患が広がりつつあります。

広がる対象疾患～HGF遺伝子治療の適応疾患

<p>循環器領域</p> <ul style="list-style-type: none"> 再狭窄 Gene Ther 2000 不整脈 Acta Med Okayama 2005 心筋症 Hypertension 2002 心不全 Gene Ther 2006 リンパ浮腫 Circulation 2006 糖尿病性神経障害 Diabetes 2005 心移精 Circulation 2004 難治性潰瘍 Am J Pathol 2004; Gene Therapy 2006 	<p>神経領域</p> <ul style="list-style-type: none"> パーキンソン病 Gene Therapy 2006 虚血神経細胞死 Gene Therapy 2001 脳梗塞 Circulation 2004 脳梗塞後痴呆 Hypertension 2006 アルツハイマー 難治 FASEB J. 2004 神経損傷 Neuroscience Res 2004
<p>腎疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性・慢性腎不全 腎移植 	<p>消化器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝硬変 Nature Medicine 1999

●繊維芽細胞

結合組織を構成する細胞の1つでコラーゲンなどの真皮の成分を作り出す細胞です。

●臨床実験

医学、医療の現場では、実際に患者さんを対象として診察や治療に関する研究を行うことをいいます。

●ウイルスベクター

ウイルスの構造を利用して作成した組換え実験用のベクター(運び屋)のことをさします。