原著

脳血管疾患と遺伝子治療

—再狭窄に対する遺伝子治療の現状と展望—

森 下 竜 一 荻 原 俊 男

Gene Therapy for Vascular Disease

by

Ryuichi Morishita, M.D., and Toshio Ogihara, M.D.

from

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School

Gene therapy is emerging as a potential strategy for the treatment of cardiovascular disease such as restenosis after angioplasty, vascular bypass graft occlusion, myocardial infarction, transplant coronary vasculopathy, homozygous familial hypercholesterolemia and cystic fibrosis, for which no known effective therapy exists. Gene therapy requires efficient *in vivo* gene transfer technology. During the past decade, many gene transfer methods including viral transfer techniques have been developed, and some are being applied clinically in human gene therapy studies. Some aspects of the biology and pathophysiology of the cardiovascular system start to emerge, and then the time is ripe for the introduction of gene therapy to the management of cardiovascular disorders.

The first FDA approved human gene therapy protocol started on 14 September, 1990 in ADA deficiency patients. Eight years since the first approval, over 200 active clinical studies of gene therapy are under investigation (1997). In the cardiopulmonary field, 6 protocols (transfer of LDL receptor to hepatocytes, CFTR to lung, vascular endothelial growth factor to ASO and restenosis after PTCA, antisense c-myc to restenosis, E2F decoy to graft failure) have been approved. Their objectives are generally to evaluate 1) *in vivo* efficacy, 2) safety, and 3) therapeutic efficacy. As gene therapy becomes a therapeutic reality, the following must be addressed: 1) safety, 2) persistence of gene expression and duration of treatment, and 3) regulation. In the future, we must find ideal and suitable promoters that can be regulated but allow expression of sufficient amounts of the product, (e.g., a “cut-off” system) for effective gene therapy. Although there are still many unresolved issues, human gene therapy for cardiovascular disease is now a reality.

(Received June 25, 1998; accepted November 6, 1998)

Key words : gene therapy, remodeling, antisense, restenosis, re-endothelialization

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 8: 19-25, 1999

はじめに

脳血管をはじめとする各種血管病に対する治療は、現在大きな変換期を迎えつつある。特に、血管拡張術(PTA)後再狭窄や血栓融解療法後の再灌流傷害に対する治療法として、遺伝子治療は実験的な状態から確実に現実の医療の場へ歩を進めつつある。それに伴い、当初

の平滑筋細胞をターゲットとした治療ストラテジーから、今や血管リモデリングを視野に入れた第二世代のストラテジーの有効性が報告されている。アメリカでは閉塞性動脈硬化症に対する血管新生療法として1995年遺伝子治療が開始され、後述するように有効例が報告されるに至っている¹⁰⁾¹¹⁾。このことは、遺伝子治療が遺伝子欠損症に対する遺伝子補充療法である第一世代から、

大阪大学医学部第4内科(加齢医学)／〒565-0871 吹田市山田丘2-2〔連絡先: 森下竜一〕

Address reprint requests to: Ryuichi Morishita, M.D., Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

Table 1 Clinical trial of gene therapy in cardiovascular disease (USA)

Familial hypercholesterolemia	LDL receptor	retrovirus <i>ex vivo</i>
Cystic fibrosis	CFTR	adenovirus, liposome, AAV
Arteriosclerosis obliterance	VEGF	plasmid+hydrogel
Restenosis	VEGF	plasmid+hydrogel
	c-myc antisense	catheter
Graft failure	E2F decoy	intra-operation

LDL : low density lipoprotein CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
 VEGF : vascular endothelial growth factor AAV : adeno-associated virus
 (approved by FDA)

閉塞性動脈硬化症や再狭窄などの多因子疾患に対する第二世代に広がってきたことを示している。すでにアメリカでは再狭窄に対して2件、他の血管疾患において4件の臨床治験が開始されており、その成果が期待されている (Table 1)。本稿では各種血管疾患に対する遺伝子治療として、① 血栓症、② 再狭窄、③ 血管新生療法、④

虚血再灌流に対するデコイ療法に分けて概説する。

① 血栓症に対する遺伝子治療

純粋な血栓症に対する遺伝子治療の検討はいまだ多くない。しかし、血栓形成予防に注目し、acute coronary syndromeや冠血管拡張術 (PTCA) 後再狭窄イベント

Fig. 1 Gene therapy strategy for restenosis **Fig. 2 Strategy for gene therapy of restenosis**

Fig. 3 Inhibition neointimal formation after balloon injury by a single administration of antisense cdc2 kinase and PCNA

の治療法としては、動物実験ではあるがいくつかの成功例がすでに報告されている。直接血栓症に絡んだ治療戦略として、血栓付着に注目してサイクロオキシゲナーゼ-1 遺伝子導入による抗血栓作用の増加が報告されている²⁸⁾。また、冠動脈バイパス (AC バイパス) 術後の血栓症に注目して、移植血管に tPA (組織プラスミノゲンアクチベーター) 遺伝子を投与した後、バイパスを行うことによる血栓形成抑制も検討されている⁶⁾⁷⁾。Dichek ら⁶⁾は、tPA 遺伝子を移植血管に導入、移植後循環血漿中にて tPA の存在を確認している。このような移植血管に対する遺伝子導入は体外で行われるため (*ex vivo*)、安全性が高く、実現性が高いと考えられている。あるいは、プロスタサイクリン合成酵素や一酸化窒素 (NO) 合成酵素の遺伝子導入も期待される。

② 再狭窄に対する遺伝子治療

再狭窄の発生頻度は6カ月で30～50%に及ぶと推測されているが、50以上の大規模無作為試験では有効な薬剤は認められていない。その病態は、血管平滑筋細胞の再増殖、血栓形成、あるいは機械的なリコイルにより起こると考えられている。再狭窄の患者数は国内で年間4万人と推定されている。現在までに考えられている再狭窄の遺伝子治療戦略は、①血管平滑筋細胞増殖抑制療法と、②内皮再生療法 (リモデリング療法) である (Fig. 1, 2)。

1. 血管平滑筋細胞増殖抑制療法

血管平滑筋細胞増殖抑制療法としては、①平滑筋細胞を自殺させる自殺療法、②細胞周期進展を抑制する細胞周期調節療法、③細胞内シグナル遮断療法などがある。自殺療法として、癌に対する遺伝子治療に使用されるチミジンキナーゼ遺伝子導入によるブタバルーン傷害モデルでの成功が報告されている²¹⁾。また、血管平滑筋細胞増殖が前発癌遺伝子である c-myc や c-myc に対するアンチセンスオリゴ投与により抑制されることが報告された³⁾²³⁾。一方、PCNA や cdc2 キナーゼなどの細胞周期調節遺伝子に対するアンチセンスオリゴにより、内膜新生が抑制されることも報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾ (Fig. 3)。現在、c-myc に対するアンチセンスオリゴの再狭窄に対する臨床試験がリンクス社によりアルゼンチン、オランダ、アメリカで進められており、すでにフェーズ1が終了している。さらに、細胞周期調節遺伝子群の発現に必須であるプロモーター領域の転写調節因子 E2F 結合配列に対するおとり型二重鎖核酸化合物 (デコイ) の導入により、バルーン傷害により誘導される PCNA、および cdc2 キナーゼの遺伝子発現が阻害され、血管内膜新生が抑制することが報告された¹⁸⁾。

同様に、E2F に注目して癌抑制遺伝子である Rb (retinoblastoma) 遺伝子の導入による治療法も検討された⁴⁾。Rb がリン酸化されると転写調節因子 E2F が DNA 合成期に必要な細胞周期遺伝子調節群を活性化させるため、リン酸化されない変異型 Rb 遺伝子を作成し、その導入により再狭窄抑制の成功も報告された⁴⁾。

Fig. 4 Phenotype modulation by over-expression of p21 gene

また、サイクリン/cdk 複合体を抑制し、細胞周期を負に調節し、アポトーシス誘導に関与する p 53 や p 21 遺伝子導入による再狭窄抑制も報告されている⁵⁾²⁷⁾。ヒト再狭窄病変においてサイトメガロウイルス感染による癌抑制遺伝子 p 53 の不活化が 3 割の症例でみられ、細胞周期の異常が再狭窄に関係していることが示されており²⁴⁾、細胞周期調節療法は病態生理学的にも適当であると考えられている。細胞内シグナル遮断療法として、変異型 ras 遺伝子導入によりセカンドメッセンジャーである ras 系の抑制により再狭窄の抑制が可能であることが報告されている⁹⁾。

2. 内皮再生療法 (リモデリング療法)

一方、再狭窄の最初のイベントである内皮変性、および脱落による動脈硬化進展に注目し、積極的な内皮修復による治療法も報告された。内皮より平滑筋細胞増殖に対し抑制的に働く物質が放出されており、内皮修復促進はより積極的な治療効果も期待される。そのため、平滑筋細胞に影響を与えず、内皮細胞のみを特異的に増殖する内皮特異的増殖因子の遺伝子導入による内皮再生療法が提唱された。内皮特異的増殖因子として VEGF (vas-

cular endothelial growth factor) や HGF (hepatocyte growth factor) が報告されており、その臨床応用が期待されている¹⁾²⁰⁾。最近アメリカでハイドロゲルを用いた VEGF 遺伝子導入による内皮再生療法による再狭窄に対する遺伝子治療が認可され、その臨床効果が期待されている。また、内皮より放出される NO は、血管拡張能と cGMP カスケード活性化による平滑筋細胞増殖抑制作用をもつ。そこで、内皮型一酸化窒素合成酵素の遺伝子導入による療法も考案された。内皮型一酸化窒素合成酵素の遺伝子導入は、バルーン障害後血管内膜新生の抑制と、血管の弛緩性の回復を引き起こすことが報告されている²⁶⁾。同様に cGMP カスケードを活性化する CNP 遺伝子導入による再狭窄の遺伝子治療も報告されている²⁵⁾。

また、細胞周期抑制はリモデリング改善作用をもつ可能性も最近明らかにされた¹²⁾¹³⁾。Dzau らは、細胞周期調節遺伝子である PCNA と、cdc2 キナーゼに対するアンチセンスオリゴを移植血管に投与した後バイパスを行うと、内膜新生が著明に抑制されたうえ、静脈の肥厚が起こり (静脈の動脈化)、バイパス血管として理想的な

Fig. 5 Role of NFκB in the regulation of cytokine and adhesion molecules

形状を示したと報告した¹⁶⁾。さらに、移植血管はコレステロール負荷による動脈硬化に対して抵抗性を示した。このメカニズムとして、接着因子である vascular cell adhesion molecule (VCAM) の発現低下が細胞周期阻害によって引き起こされたことを示唆しており¹³⁾、コレステロール沈着阻害による内皮機能正常化と血栓反応との関係についての検討が待たれる。さらに、Dzau らは E2F デコイの有効性もグラフトモデルにおいて確認し、E2F デコイの臨床試験の許可を 1996 年 10 月 FDA より得、すでに 20 名程度が終了している¹⁴⁾。

われわれもまた、大阪大学第 1 外科、澤、松田らと共同で細胞周期を負に調節する p 21 (sdi-1) 遺伝子導入により、新生内膜が抑制されるとともに平滑筋細胞のフェノタイプが胎児型から成人型に変換されることを見出した (Fig. 4)²⁾。p 21 遺伝子の導入は、bax の発現増加を介してアポトーシスも促進することが明らかになり、細胞周期、形質変換、細胞死の相互関係が今後注目される¹⁵⁾。特に平滑筋細胞の形質変化が VCAM などの接着因子の発現増加を促し、血栓易形成を獲得している可能性もあり、バイパスグラフトにおける細胞周期制御による治療と血栓形成の変化が重要であることを明らかにしている。

③ 血管新生促進による遺伝子治療

閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterance; ASO) は末梢血管の閉塞、および狭窄を引き起こす動脈硬化症であるが、重篤になると下腿壊死に陥り、下腿切断に至る。国内で年間 200 人程度が下腿切断手術を受けている。これは、下腿への血液量が減少し、組織が壊死に陥ると考えられており、内科的には血管拡張薬や外科的にはバイパス手術が施行されるが、再発の可能性も

Fig. 6 Reduction of myocardial infarcted size by NFκB decoy

30 % と高く、より抜本的な治療法が望まれている。そこで血管新生療法が考えられたが、増殖因子の精製が困難であることやコスト面の問題が残っていた。これらの問題点を解決するために 1995 年末、ASO に対して VEGF 遺伝子導入による遺伝子治療が開始された¹⁰⁾¹¹⁾。これは VEGF 遺伝子導入により血管新生を促す方法で、ハイドロゲルにより末梢血管に導入する。すでに良好な成績が報告されている¹¹⁾。一過性の浮腫が副作用として認められたが、VEGF 遺伝子導入により血管新生と血流増加が確認されたため、患者数を増やして試験が続行されている。同様に血管新生作用をもつ FGF や HGF 遺伝子導入による治療が検討されている⁸⁾。同様の効果は心筋梗塞に対しても期待され、VEGF 遺伝子による心筋梗塞治療の臨床応用が現在 Isner らのグループにより申請されている。これら血管新生療法は、脳血管疾患のなかではモヤモヤ病の治療に有効である可能性も考えられ、動物実験の成果が期待される。

④ 虚血再灌流傷害に対する遺伝子治療

PTCA や血栓溶解療法の進歩は、虚血再灌流傷害という新しい病態を引き起こした。心筋虚血に加え、虚血再灌流が起こることによる好中球や白血球の浸潤は、心筋細胞や内皮細胞に傷害を与え、心筋細胞死を起こす。本来再灌流により酸素回復がみられ、心筋細胞死が回避をされるはずだが、実際には心筋細胞死が促進される。これらの病態には好中球や白血球の浸潤が認められることより、なんらかの炎症性変化が病態に関与していると考えられている。事実、各種サイトカインや接着因子の発現亢進が虚血再灌流傷害において報告されている。サイトカイン（インターロイキン 1/6/8 など）や、接着因子（VCAM/ICAM/ELAM など）の上流調節域に結合し、炎症や免疫反応などに関係している転写調節因子 NFκB が（Fig. 5）、心筋梗塞において亢進していることを明らかにした。さらに、NFκB デコイの冠動脈結紮前投与によって、梗塞サイズは約 35 % から 25 % に減少し、虚血再灌流傷害が予防可能であることが明らかになった（Fig. 6）¹⁹⁾。また、冠動脈結紮後投与も同様に梗塞サイズを減少させ、心筋梗塞および虚血再灌流傷害の遺伝子治療として有用であることが世界で初めて明らかになった。この治療は、脳梗塞に対しても同様の有効性をもつ可能性があると考えられる。

また岡山大学の Ono ら²²⁾は、NFκB デコイがクモ膜下出血後の血管攣縮に対して、きわめて強力な抑制作用をもつことを明らかにし、クモ膜下出血の遺伝子治療としても有効であることを報告している。

脳血管疾患に対する遺伝子治療の将来

本稿では、各種血管疾患に対する遺伝子治療の現状を解説した。しかし、いまだ解決すべき多くの問題が残っている。最大の問題は、安全で効率のよいベクターの開発と、組織への選択的導入を可能にする遺伝子導入用カテーテルなどの器具の開発である。現在 FDA の審査では、一つの動物モデルでの治療の成功とより大型動物での遺伝子導入の証明が必要とされているが、臨床試験に入るまでの動物モデルの問題も大きい。しかし、数年前に血管疾患に対する遺伝子治療の認可がとて考えられなかったことを考えると、多くの進歩がここ数年でなされており、今後の発展が期待される。

本論文の内容の一部は、第 18 回日本脳神経外科コンgres（1998 年 3 月 13 日、名古屋）において発表した。

文 献

- 1) Asahara T, Chen D, Tsurumi Y, Kearney M, Rossow S, Passeri J, Symes JF, Isner JM: Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function after phVEGF₁₆₅ gene transfer. *Circulation* **94**: 3291-3302, 1996.
- 2) Bai HZ, Morishita R, Kida I, Yamakawa T, Zhang WD, Aoki M, Matsushita H, Noda A, Nagai R, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T, Sawa Y, Matsuda H: Inhibition of intimal hyperplasia after vein grafting by in vivo transfer of human senescent cell-derived inhibitor-1 gene. *Gene Therapy* (in press).
- 3) Bennett MR, Anglin S, McEwan JR, Jagoe R, Newby AC, Evan GI: Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation *in vitro* and *in vivo* by c-myc antisense oligodeoxynucleotides. *J Clin Invest* **93**: 820-828, 1994.
- 4) Chang MW, Barr E, Seltzer J, Jiang Y-Q, Nabel GJ, Nabel EG, Parmacek MS, Leiden JM: Cytostatic gene therapy for vascular proliferative disorders with a constitutively active form of the retinoblastoma gene product. *Science* **267**: 518-522, 1995.
- 5) Chang MW, Barr E, Lu MM, Barton K, Leiden JM: Adenovirus-mediated over-expression of the cyclin/cyclin-dependent kinase inhibitor, p21 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation in the rat carotid artery model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* **96**: 2260-2268, 1995.
- 6) Dichek DA, Neville RF, Zwiebel JA, Freeman SM, Leon MB, French Anderson W: Seeding of intravascular stents with genetically engineered endothelial cells. *Circulation* **80**: 1347-1353, 1989.
- 7) Dunn PF, Newman KD, Jones M, Yamada I, Shayani V, Virmani R, Dichek DA: Seeding of vascular grafts with genetically modified endothelial cells: Secretion of recombinant TPA results in decreased seeded cell retention *in vitro* and *in vivo*. *Circulation* **93**: 1439-1446, 1996.
- 8) Hayashi S, Morishita R, Higaki J, Aoki M, Moriguchi A, Kida I, Sawa Y, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T: Autocrine-paracrine effects of overexpression of hepatocyte growth factor gene on growth of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **220**: 539-545, 1996.
- 9) Indolfi C, Avvedimento EV, Rapacciuolo A, Lorenzo ED, Esposito G, Stabile E, Feliciello A, Mele E, Giuliano P, Condorelli G, Chiariello M: Inhibition of cellular ras prevents smooth muscle cell proliferation after vascular injury *in vivo*. *Nature Med* **1**: 541-545, 1995.
- 10) Isner JM, Walsh K, Symes J, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J, Rossow S, Rosenfield K, Weir L, Brogi E: Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* **91**: 2687-2692, 1995.
- 11) Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, Rosenfield K, Razvi S, Walsh K, Symes JF: Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF₁₆₅ in patient with ischaemic limb. *Lancet* **348**: 370-374, 1996.
- 12) Mann MJ, Gibbons GH, Kernoff RS, Diet FP, Tsao

- PS, Cooke JP, Kaneda Y, Dzau VJ: Genetic engineering of vein grafts resistant to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**: 4502-4506, 1995.
- 13) Mann MJ, Gibbons GH, Tsao PS, von der Leyen HE, Cooke JP, Buitrago R, Kernoff R, Dzau VJ: Cell cycle inhibition preserves endothelial function in genetically engineered rabbit vein grafts. *J Clin Invest* **99**: 1295-1301, 1997.
 - 14) Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, Belkin MA, Orav EJ, Polak J, Dzau VJ: Preliminary clinical experience with genetic engineering of human vein grafts: Evidence for target gene inhibition(abstr). *Circulation* **96** (Suppl I): 4, 1997.
 - 15) Matsushita H, Morishita R, Kida I, Aoki M, Hayashi S, Tomita N, Yamamoto K, Moriguchi A, Noda A, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T: Inhibition of growth of human vascular smooth muscle cells by over-expression of p21 gene through induction of apoptosis. *Hypertension* **31**: 493-498, 1998.
 - 16) Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, Nakajima M, Zhang L, Kaneda Y, Ogihara T, Dzau VJ: Single intraluminal delivery of antisense cdc2 kinase and proliferating-cell nuclear antigen oligonucleotides results in chronic inhibition of neointimal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 8474-8478, 1993.
 - 17) Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, Nakajima M, von der Leyen H, Zhang L, Kaneda Y, Ogihara T, Dzau VJ: Intimal hyperplasia after vascular injury is inhibited by antisense cdk 2 kinase oligonucleotides. *J Clin Invest* **93**: 1458-1464, 1994.
 - 18) Morishita R, Gibbons GH, Horiuchi M, Ellison KE, Nakajima M, Zhang L, Kaneda Y, Ogihara T, Dzau VJ: A gene therapy strategy using a transcription factor decoy of the E2F binding site inhibits smooth muscle proliferations *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**: 5855-5859, 1995.
 - 19) Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, Kida I, Tomita N, Moriguchi A, Maeda K, Sawa Y, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T: *In vivo* transfection of cis element "decoy" against nuclear factor-kB binding site prevents myocardial infarction. *Nat Med* **3**: 894-899, 1997.
 - 20) Nakamura S, Morishita R, Moriguchi A, Tomita N, Matsushita H, Hayashi S, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T, Matsumoto K, Nakamura T: Gene therapy of restenosis by *in vivo* gene transfer of human hepatocyte growth factor (HGF) through the acceleration of re-endothelialization. *Jpn Circ J* **62** (Suppl I): 21, 1998.
 - 21) Ohno T, Gordon D, San H, Pompili VJ, Imperiale MJ, Nabel GJ, Nabel EG: Gene therapy for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. *Science* **265**: 781-784, 1994.
 - 22) Ono S, Date I, Onoda K, Shiota T, Ohmoto T, Ninomiya Y, Asari S, Morishita R: Decoy administration of NF-kB into the subarachnoid space for cerebral angiopathy. *Human Gene Therapy* **9**: 1003-1011, 1998.
 - 23) Simons M, Edelman ER, Dekeyser J-L, Langer R, Rosenberg RD: Antisense c-myc oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation *in vivo*. *Nature* **359**: 67-70, 1992.
 - 24) Speir E, Modali R, Huang E-S, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein SE: Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* **265**: 391-394, 1994.
 - 25) Ueno H, Haruno A, Morisaki N, Furuya M, Kangawa K, Takeshita A, Saito Y: Local expression of C-type natriuretic peptide markedly suppresses neointimal formation in rat injured arteries through an autocrine/paracrine loop. *Circulation* **96**: 2272-2279, 1997.
 - 26) von der Leyen HE, Gibbons GH, Morishita R, Lewis NP, Zhang L, Nakajima M, Kaneda Y, Cooke JP, Dzau VJ: Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: *In vivo* transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**: 1137-1141, 1995.
 - 27) Yonemitsu Y, Kaneda Y, Hata Y, Nakashima Y, Sueishi K: Intentional induction of cell cycle arrest on vascular smooth muscle cells mediated by the wild-type p53 gene transfer. *Circulation* **92**(Suppl I): 500, 1995.
 - 28) Zoldhelyi P, McNatt J, Xu X-M, Loose-Mitchell D, Meidell RS, Clubb FJ Jr, Maximilian Buja L, Willerson JT, Wu KK: Prevention of arterial thrombosis by adenovirus-mediated transfer of cyclooxygenase gene. *Circulation* **93**: 10-17, 1996.

要 旨

脳血管疾患と遺伝子治療—再狭窄に対する遺伝子治療の現状と展望—

森下 竜一 荻原 俊男

脳血管をはじめとする各種血管病に対する治療は、現在大きな変換期を迎えつつある。特に、血管拡張術後再狭窄や、血栓溶解療法後の再灌流傷害に対する治療法として、遺伝子治療は実験的な状態から確実に現実の医療の場へ歩を進めつつある。アメリカでは再狭窄に対して2件、他の血管疾患において4件の臨床試験が開始されており、その成果が期待されている。本稿では、各種血管疾患に対する遺伝子治療として、①血栓症、②再狭窄、③血管新生療法、④虚血再灌流に対するデコイ療法に分けて概説する。

脳外誌 8: 19-25, 1999