

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外増幅培養細胞移植による血管・組織再生治療
2. 研究開発代表者：田中 里佳（順天堂大学医学部形成外科学講座 准教授）
3. 研究開発の成果

難治性四肢潰瘍は治療に難渋し、未だに下腿切断を余儀なくされる症例が多い。患者の生活困難性、医療費負担の軽減、早期の社会復帰にとって下肢切断の有無は大きな分岐点であり、潰瘍を改善する確実かつ有効な治療法の実装が切望される。新たな治療法とし自己血管内皮前駆細胞（Endothelial Progenitor Cells; EPCs）を用いた血管再生治療が開発されたが、現在の血管再生治療の問題点は細胞採取の際に侵襲を伴い「多くの血液や骨髄」を採取しなければ、移植に十分量の EPC 細胞を獲得できない。加えて、糖尿病や膠原病患者など基礎疾患がある患者では、本質的に末梢血中の EPC 細胞の減少、内皮細胞分化能力の低下を認め、自己の機能が低い細胞を移植に使用しても十分な移植治療効果が得られていない。

このため、より非侵襲的・簡便な細胞採取により、より多くの機能的細胞を移植できる血管再生治療が必要となる。そこで採血のみで「少量の血液」から多くの機能的な再生細胞を増幅できる「自己末梢血単核球生体外培養増幅法(Mononuclear cells-Quality and Quantity Culture: MNC-QQc)」を開発した。本研究の目的は、低侵襲でかつ高い効果が期待できる MNC-QQc 法を用いた次世代型血管再生治療を臨床研究による安全性と効果検証を経て、本再生医療を早期に実現し、難治性四肢潰瘍患者の四肢切断を回避し救済することである。本 AMED 再生医療実用化研究事業において、平成 32 年度末までに、医師主導型治験・先進医療等への移行を目標としている。

本研究の 27 年度の成果とし、難治性四肢潰瘍を対象とした MNC-QQc 移植の臨床研究である「難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第 I 相試験臨床研究」を開始し、平成 27 年 3 月に第 1 例目、平成 28 年 1 月に第 2 例目の MNC-QQc 移植を実施した。第 1 例目の患者（3 ヶ月以上治癒しない左第一足趾の糖尿病虚血性潰瘍患者）において、退院後の感染に起因する有害事象が観察され、厚生労働省大臣への報告・研究の一時中止に至った。本件において、移植前の細菌フローラ検査の必要性及び、移植後の抗生剤投与の必要性が提議され、研究再開の通知の受領に至った。左第一足趾の潰瘍は術後約 2 ヶ月で完治し、有害事象で生じた潰瘍は術後約 5 ヶ月で完治した。同時に移植部位への血流改善を認めている。現在は 1 年以上が経過するも再発なく血流も良好であり歩行を維持し経過順調である。平成 28 年 1 月に 2 例目の患者（約 1 年治癒しない右第 1 足趾潰瘍の糖尿病性虚血性潰瘍患者）を実施し、有害事象が観察されることはなく、良好な経過を認めた。本症例において得られた知見として、移植後 2 週間より痛みが消失し、移植部位の血流の改善と潰瘍の縮小傾向を認め患者 QOL の向上に貢献したと考える。

今後の先進医療・医師主導型治験移行を踏まえ、分担・共同研究者の理化学研究所の向後泰司のレギュラトリーサイエンス研究にて、共同で再生医療等安全性確保法の移行措置期間内に施設届および提供計画の作成提出を完了した。PMDA の薬事戦略相談を実施し、生物由来原料基準、規格・工程管理試験等の適切性に関して、双方の見解一致に至った。PMDA の見解・提案をもとに、出荷前検査を充実させるとともに、治験を鑑みた各種試験方法の検討を実施し、臨床研究運用や治験移行に資する取り組みを充実させた。今後実用化に必須の企業である（株）ニコンとの正式な契約を締結するとともに、（株）ニコン、順天堂、理研の 3 者にて、実用化に資する実施体制の構築を行い、今後の実用化に重要な様々な GAP 補正および戦略再構築を適切に実施し、平成 28 年度の研究運用の礎を築いた。