

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究
2. 研究開発代表者：玉井克人（大阪大学大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

表皮水疱症は皮膚基底膜部の接着構造関連遺伝子の変異により日常生活の軽微な外力で全身皮膚に熱傷様潰瘍を多発する遺伝性水疱性皮膚疾患である。特に劣性栄養障害型表皮水疱症では、皮膚基底膜部の接着分子 VII 型コラーゲン遺伝子の変異により真皮内に水疱を形成するため、経過と共に著明な瘢痕を形成し、手指の棍棒状癒着や皮膚有棘細胞癌（癬痕癌）を合併する極めて重篤な皮膚難病である。

本研究は、現在有効な治療法の無い表皮水疱症に対して、健常家族骨髄由来間葉系幹細胞皮下移植の安全性及び有効性を検証し、企業製剤を用いた医師主導治験につなげて実用化することを目的とする。平成 27 年度は、「表皮水疱症患者に対する健常家族骨髄由来間葉系幹細胞移植臨床研究」に参加し、家族由来骨髄間葉系幹細胞移植を実施した 3 例について、移植 1 年後の安全性及び有効性を最終評価するとともに、企業製剤（健常人ドナー由来培養骨髄間葉系幹細胞凍結製剤）を用いた表皮水疱症医師主導治験実施のための実施計画書、試験物概要書、製品標準書、および同意説明文書の作成を進め、PMDA との事前面談および対面助言を実施した。具体的には、大阪大学医学部附属病院皮膚科を受診した表皮水疱症患者 4 例に対して、健常家族ドナーの腸骨から 20ml の骨髄血を採取し、大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の Cell Processing Isolator (CPI) を利用して間葉系幹細胞を培養・増殖した後、それぞれの症例で 6 週間以上閉鎖していない難治性潰瘍を 1 か所選定し、潰瘍周囲の健常部皮下に 2 cm 間隔で 1 ヶ所あたり 50 万個の間葉系幹細胞を皮下移植した。1 例目は劣性栄養障害型表皮水疱症の 30 代女性で、弟由来骨髄間葉系幹細胞を移植したが、移植後 11 か月目で間葉系幹細胞移植との因果関係が無いことが明白な心臓合併症に伴う不整脈が原因で臨床研究から脱落したため、移植 1 年後の最終評価には至らなかった。2 例目は、劣性栄養障害型表皮水疱症の 20 代男性で、3 年以上閉鎖していない右頬部から後頸部に至る難治性皮膚潰瘍を対象とし、母親由来骨髄間葉系幹細胞を移植した。3 例目は劣性栄養障害型表皮水疱症の 40 代女性で、背部の 5 年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍を対象として兄由来骨髄間葉系幹細胞を移植した。4 例目は劣性栄養障害型表皮水疱症の 20 代男性で、生直後から 1 度も閉鎖したことの無い足背から足関節にかけての難治性潰瘍を対象として、母由来骨髄間葉系幹細胞を移植した。平成 27 年度には 4 例目の移植後 1 年間の観察期間を終了し、2 例目、3 例目と共に安全性及び有効性に関する評価をまとめるとともに、移植 1 年後に採取した生検皮膚組織所見を観察した。その結果、全例とも、移植後 1 年間を通じて移植部位潰瘍に臨床的にも組織学的にも異常所見は認めず、慢性潰瘍に対する他家骨髄間葉系幹細胞移植局所の安全性が確認された。また、移植直後の潰瘍面積と比較して、移植 1 年後の観察を実施した症例はいずれも 90～100% の創閉鎖が得られ、表皮水疱症の慢性皮膚潰瘍に対する他家骨髄間葉系幹細胞移植の有効性が確認された。これらの臨床研究成果を受けて、他家骨髄間葉系幹細胞凍結製剤を開発している国内企業と提携し、表皮水疱症に対する凍結間葉系幹細胞製剤を用いた医師主導治験開始に向けて、PMDA と非臨床安全性情報に関する事前面談を平成 27 年 5 月 20 日、対面助言を 8 月 26 日に実施、実施計画書内容に関する事前面談を 10 月 21 日、対面助言を平成 28 年 2 月 22 日に実施した。平成 28 年度内には表皮水疱症を対象とした企業製間葉系幹細胞製剤医師主導治験を開始する予定で現在準備を進めている。