

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 脂肪組織由来多系統前駆細胞シートを用いた肝線維融解療法の開発

2. 研究開発代表者： 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬資源部 部長 松山 晃文（平成 28 年 3 月 31 日時点の所属）

3. 研究開発の成果

抗ウイルス剤あるいは IFN による抗ウイルス治療・除去療法の開発は一定の効果をあげている。しかし、進行した肝硬変患者での肝機能改善は必ずしも期待できない。本研究では、線維化が進行し続ける肝硬変患者に対し、「脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いた抗炎症・肝線維溶解療法」を開発し、安全性を十分担保したうえで臨床試験（治験）を開始、臨床応用を目指すこととした。形成外科手術で摘除され医療廃棄物として処理される脂肪組織から、脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC: Adipose tissue-Derived Multi-lineage Progenitor Cells）を単離・培養・増殖し、その抗炎症作用と肝線維溶解作用を MOA としている。その細胞源として、医療廃棄物として処理される脂肪組織に着目した。

神戸大学より提供をうけた脂肪組織を用い、ADMPC の製造 verification (cold run)を実施・終了した。本細胞製剤の Mode of Action は PGE2 分泌による抗炎症作用が major action であることから、PEG2 を指標としてそれら得られた細胞を比較し、また実験室レベルで製造した細胞の PGE2 分泌とを比較、非劣性であることを示した。

生物由来原料基準適合性のために γ 線照射 FBS を使用せざるを得ないが、その活性が γ 線照射により低下することを見出した。FBS 活性の γ 線照射による影響は、非照射血清の概ね 30%となることから、FBS 濃度を変更して対応することとした。生物由来原料基準適合性に関しては、対面助言にて確認をうけた。非臨床安全性試験に関しては、事前面談を行うことで、効率のよい試験 package の組み立てを行った。静脈的投与による全身分布に関する issue の議論を進めており、合意が形成され次第取りまとめを行う。しかしながら、治験実施病院として共同研究機関にはいっていた、神戸国際フロンティアメディカルセンターの臨床体制が整わず、治験計画書の届出に至らなかった。

肝硬変進展の抑制に関しては、NASH モデルマウスへの ADMPC 投与後の炎症細胞の浸潤を指標にして評価した。F4/80 陽性細胞の浸潤に関しては、ADMPC の単回投与にて有意差をもって低減をみとめた。肝臓癌発生に関する評価は、HepG2 を肝細胞癌のモデル採用し、その増殖を増加させるかについて検討した。Transwell を用いた共培養系で、ADMPC の影響により HepG2 の増殖特性に変化はないことを見出した。NASH モデルマウスでの肝臓癌発生に関しては、自然歴の情報を収集したが、15 ヶ月以上の観察期間が必要とのことであり、別途資金にての実施にむけ、共同研究企業等と交渉を進めている。

体内動態試験の実施に関し、観察期間と ADMPC の体内分布検出系についての議論を継続している。治験初回届では、単回投与での治験実施を想定しているが、本細胞製剤は複数回投与を想定しているため、平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号通知を参考に、一般毒性試験の観察期間が 1 ヶ月でよいと主張し、事前交渉を行っている。

治験実施予定病院の診療停止という予期せず事案により、本研究は 3 年計画の 2 年度目にて終了した。今後、治験実施病院を新たにリクルートし、治験への道筋を改めて歩みたい。