

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ヒト皮下脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚肢に対する血管新生療法
2. 研究開発代表者：室原 豊明（名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授）
3. 研究開発の成果

① 『ヒト脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法』の臨床試験
従来治療では患肢切断が余儀なくされると判断された Fontaine IV度の重症虚血肢を有する4症例（バージャー病1症例、膠原病3症例）に対して本血管新生療法を実施、施行後の追跡調査を行った。いずれの症例も術後6ヶ月の時点で、疼痛の軽減及び潰瘍サイズの縮小または治癒、6分間歩行可能距離の延長を認め、血管造影やレーザードップラー検査においても血流改善を示唆する所見が認められた。現時点において、4症例とも出血、感染、肺塞栓症などの想定されうる周術期合併症や血管新生に伴う新規悪性新生物や増殖性網膜炎などの有害事象の発生を認めておらず、患肢切断も免れている。本臨床研究は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により審議を受け、平成24年厚生労働大臣意見書を得たのち、名古屋大学生命倫理委員会にも実施承認を受け実施。平成26年「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の施行ならびに「ヒト幹指針」の廃止に伴い、再生医療新法に準拠した形で本臨床研究の再生医療等計画書を作成し、平成27年11月名古屋大学特定再生医療等委員会の承認後、東海北陸厚生局に届け出し受理された。

② 多施設同時臨床研究に向けての支えとなる検討

- バイオマーカーの探索：本臨床試験を施行した4症例の循環血液中の前駆細胞数(CD34陽性細胞等)をフローサイトメトリーで解析した結果、細胞移植後、前駆細胞の増加傾向が認められた。前駆細胞増加率は、移植細胞数が多いものほど高かったため、本血管新生療法は、移植細胞数が多いケースほど効果的である可能性が示唆された。また、治療に対する反応がより良好と判断される症例にて、細胞移植後に血管新生抑制因子であるVEGF-A165bの発現が減少する傾向が認められた。VEGF-A165bが新たな治療効果を予測するバイオマーカーとなりうることが示唆された。
- 各種生活習慣病治療薬とヒト脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植の関連検討：本治療の該当患者は、糖尿病等の生活習慣病を有していることが多いため、各種生活習慣病治療薬とヒト脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植における血管新生効果の相乗作用につき動物モデルで検討した。脂肪組織由来間葉系前駆細胞でDPP-4が高発現していたことから、マウス下肢虚血モデルに糖尿病治療薬 DPP-4阻害剤を脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植の際に投与したところ、その血管新生能が増強した。DPP-4阻害剤が脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植の血管新生効果を増強させる可能性、患者の内服状況により細胞移植効果は影響を受けうることを示唆された。
- 筋肉注射法移植の移植効率や分化能の検証：本臨床研究では、脂肪組織由来間葉系前駆細胞を患者虚血骨格筋内へ筋肉注射法にて移植を行う。同法による移植効率や分化能に関して動物モデルを用いた現時点までの検討では、移植した細胞は移植1ヶ月後には、わずかに血管周囲細胞として移植組織に存在しているのみであった。

③ 『ヒト脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法』の多施設同時臨床試験の開始

本臨床研究を国内で本格展開するため、名古屋大学を統括研究機関とした多施設同時臨床研究（信州大学、金沢大学、聖マリアンナ医科大学、千葉大学、獨協医科大学、久留米大学、福岡徳洲会病院）の形態で、本格的臨床研究に移行する。再生医療新法に準拠した形で本臨床研究の再生医療等計画書を作成し、名古屋大学特定再生医療等委員会にて承認後、東海北陸厚生局に届け出し受理された。また、全ての共同研究機関が一同に会し、平成27年12月にキックオフミーティングを開催。