

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立
2. 研究開発代表者： 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科総合地域医療学寄付講座  
特任教授 山下静也
3. 研究開発の成果：

家族性高コレステロール血症は、主として LDL 受容体の欠損により LDL が肝臓に回収されず、血中 LDL コレステロール値が異常高値を示す疾患で、ホモ接合体では若年性動脈硬化を合併し、未治療では 30 才までに心筋梗塞のために突然死する予後不良である。有効な根治的治療法がなく、重症例では患者は 1-2 週に 1 回約 3 時間を要する LDL アフェレーシス(吸着)療法を必要としているが、体力的、時間的制約が大きく、LDL の除去効果も一時的であり十分とは言えない。根治的治療法として、肝臓移植が挙げられるがドナーの制約からほとんど実現していない。そこで本研究では、LDL 受容体を回復する手段として、肝臓移植の代替的な治療として同種(他家)脂肪組織由来多系統前駆細胞(adipose tissue-derived multilineage progenitor cells; ADMPC)を分離し、培養した後、被験者に経皮経門脈的に移植を行う。具体的には健常提供者から肝臓の代わりに脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞(adipose tissue-derived multilineage progenitor cells; ADMPC)を分離し、培養した後、被験者に経皮経門脈的に移植を行う。本研究は同種(他家)ADMPC の門脈内投与という点において first in human 試験 であり、その安全性を明らかにし、肝臓移植の代替療法としての同種(他家)脂肪組織由来幹細胞移植療法を確立させ最終的には家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)患者の生命予後、生活の質の向上に大きく寄与することが目標としている。本疾患は平成 22 年から難治性疾患の指定を受け治療費は公費負担されているが、薬物療法との併用で LDL アフェレーシスの頻度を減らす、又は中止する事ができれば、患者負担のみならず社会的医療費負担を大きく軽減することにつながることも期待される。

平成 27 年度は第 1 例目の実施を計画していたが、本研究において移植する細胞が同種(他科)細胞であるため、第 1 種に分類され、再生医療等の安全性の確保等に関する法律への対応に時間を要した。平成 27 年 7 月大阪大学第 1 特定認定再生医療等委員会に再生医療等提供計画を申請した。9 月 30 日の委員会で審議を受け、10 月 23 日に承認された。さらに厚生労働省の厚生科学審議会において、11 月 18 日および 12 月 16 日に審議を受け、平成 27 年 12 月 25 日に再生医療等提供計画への適合性確認を取得することができた。

平成 28 年 1 月 5 日に第 1 例目の被験者・提供者に説明を行い、平成 28 年 1 月 7 日に同意取得、スクリーニングを実施し、1 月 15 日に登録を行った。平成 28 年 1 月 20 日提供者からの局所麻酔下脂肪組織吸引採取を行い、ADMPC 分離、培養開始した。平成 28 年 2 月 16 日被験者へ世界初の同種 ADMPC 移植術を実施した。手術直後、退院後を通じて、現在のところ、安全性に関わる有害事象は観察されていない。