

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：先天性巨大色素性母斑を母地とした悪性黒色腫に対する予防的低侵襲治療方法の開発
2. 研究開発代表者： 氏名 森本尚樹（関西医科大学形成外科学講座）
3. 研究開発の成果

先天性巨大色素性母斑では、広範囲に存在する体表面の母斑（ほくろ）が整容上の問題となり、思春期までに母斑を母地として悪性黒色腫が発生するリスクが8%にもものぼる。このため早期（小児期）の予防的切除が推奨される（日本皮膚科学会ガイドライン）が、既存治療では母斑細胞の完全な切除はそもそも困難であり、母斑が大きい場合は再建する自家皮膚が不足して手術治療が行われずに、悪性黒色腫が発生し致命的となることがある。本研究では、母斑組織を高圧処理し母斑細胞を除去、切除した部位に再移植する、いわば「皮膚のリサイクル治療法」の開発を目標とする。我々は超高压（600MPa以上）による脱細胞化技術を開発し、心臓弁、大動脈、骨などの脱細胞化研究を行ってきた。皮膚を高圧処理する場合、600MPa以上の超高压を用いる必要はなく、200MPaの比較的低い圧力で皮膚や母斑組織に含まれる細胞を不活化できること、及びこの200MPaで印加したブタ皮膚を再度自家移植すると生着すること、200MPaで印加したヒト皮膚、母斑組織にヒト培養表皮が生着すること、また、200MPaで印加した母斑組織をヌードマウスに埋入6ヶ月後に母斑細胞の残存が無いことも平成26年度までの研究で明らかにした。また、実際に臨床試験で用いる小型加圧機器も作製済みである。平成27年度は、残された非臨床POCである、ヌードマウス埋入1年の経過観察を行い、6ヶ月時点と同様に母斑細胞の残存がないこと、また色素が徐々に薄くなることを示した。また、皮膚悪性腫瘍株細胞及びこれらを免疫不全マウスに移植し悪性黒色腫モデルを作成し、正常皮膚や母斑組織と同様に200MPaの印加で細胞及び悪性黒色腫が不活化されることを確認した。今年度の主たる目標は臨床試験の開始である。本治療法（母斑の高圧処理及び自家培養表皮による皮膚再生療法）について平成26年度末に近畿厚生局に問い合わせた結果、高圧処理は再生医療新法の対象とならないこと、自家培養表皮は第二種再生医療等に該当することを確認済みである。本治療法のFirst-in-humanとなる臨床試験の臨床試験のプロトコルは京大病院臨床研究総合センターの支援（統計専門家含む）を受けて作成を開始し、このプロトコルについて先進医療に申請する場合、条件を満たすプロトコルであるかどうか、厚労省先進医療相談も実施し、結果ができれば申請可能であることを確認した。研究開始当初は関西医科大学と京都大学の二施設で試験を実施する予定であったが、first-in-manである試験であることを考慮すると、同一施設、同一術者で治療を行う方が望ましいと考えられたため、関西医科大学単独で10症例（10部位）の試験を実施することとなった。関西医科大学の医学倫理委員会には平成27年7月に申請、8月末に承認を得たため、すぐに京大特定認定再生医療等委員会にも第二種再生医療等技術を用いた臨床研究として申請し、11月に審査終了となった。その後、関西医科大学医学倫理委員会への変更申請、臨床研究の経過観察部分の倫理申請も行き、平成28年1月に承認を得た。その後、臨床研究補償保険の加入、院内試験実施体制及びデータセンターの登録準備、UMINに臨床試験登録などを行い、平成28年2月15日に症例登録を開始した。平成27年度中に2例の症例登録を行い、1例では移植手術も実施した。以上の様に、本年度の研究は順調に進捗した。平成28年度は臨床研究を実施し完遂すると共に、皮膚悪性腫瘍モデル（黒色腫以外にも扁平上皮癌モデルを作成）を用いた印加による不活化確認、医療機器として開発する間接加圧方式の加圧機器の基礎検討などを実施し、今回の臨床研究終了後に先進医療もしくは治験実施につなげることができるよう研究を継続する予定である。