

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究
2. 研究開発代表者：藤堂 省（学校法人聖マリア学院 聖マリア学院大学大学院看護学研究科教授）

3. 研究開発の成果：

本研究は、北海道大学での先行研究（生体肝移植10症例中7例の免疫寛容）を（1）. 多施設40症例で確認するとともに、（2）寛容症例の免疫学的検討による機序の解明、（3）至適抗体濃度の設定、（4）Belataceptとの比較およびリコンビナント抗体の開発を目的とした。

（1）. 多施設40症例：本多施設共同臨床試験では細胞治療を行うため、2013年11月27日に公布された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」を遵守して実施することが求められたが、厚生労働省、各地方局の対応の遅れで特性認定再生医療等委員会の設置・承認がなかなか進まず、本臨床試験を開始するための手続きも行えずに、患者登録や試験実施に大幅な遅れを余儀なくされている。しかも、本多施設共同研究の再生医療等提供計画は、北海道大学の特性認定再生医療等委員会で一括審査を受けるが、その設置も大幅におくれている（本年5月上旬戻出、6月中旬審査見込見）。したがって、最終研究年度の本年は、症例数を10例前後に限り、ほかに大型の研究資金を獲得して最終的に本来の到達目標症例を達成することとした。

（2）寛容症例の免疫学的検討による機序の解明：ドナー抗原特異的な免疫抑制の有無について末梢血リンパ球を用いてMLR, ELISPOTアッセイ及びレシピエントの制御性T細胞除去ないし添加モデルで免疫抑制機能の変化を観察した。全般的に、免疫抑制剤を中止した7症例において3rd party抗原に比較してドナー抗原に対する反応が低下するドナー抗原特異的な反応抑制が観察された。しかも、症例1, 2, 3, 4, 7においてはレシピエントとの反応に有意差がなく（non-responsive）、症例8, 10においては、ドナー抗原に対する反応が軽度観察（hypo-responsive）された。

（3）抗体の至適濃度の設定：先行研究で用いたe-BIO抗体（10 μ g/ml）は高価であるために、より少ない濃度で同じような効果、効率が得られるかを、3施設で検討した。その結果、5 μ g/ml以上、すくなくとも3 μ g/mlが必要であることが判明した

（4）Belatacept及び新規開発リコンビナント抗体とe-Bio抗体との比較検討：e-BIO抗体は非GMP製剤でその生産にも限界がある。将来の広い臨床応用を考慮し、GMPレベルの供給がより容易な抗体（Belataceptとリコンビナント抗体）の、制御性T細胞誘導、抑制効果をe-Bio抗体と比較検討した。その結果、現在唯一FDAに認可されているBelataceptもリコンビナント抗体も、誘導効率、抑制機能もe-Bio抗体と遜色がないことが明らかとなった。

4. その他 :