

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：構造並びに機能再生を目指す脂肪組織由来幹細胞治療の開発
2. 研究開発代表者：後藤百万 (国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻病態外科学)
3. 研究開発の成果

本事業では、体性幹細胞のひとつである脂肪組織由来再生（幹）細胞（ADRCs）を用いた構造再生医療と機能再生医療のそれぞれを共通基盤に載せて開発する。対象疾患として構造再生医療開発では「腹圧性尿失禁」を、機能再生医療開発では「急速進行性糸球体腎炎（RPGN）」を取上げ、臨床試験の実施を目指す。

- (1) 非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞による腹圧性尿失禁に対する再生治療の開発研究

腹圧性尿失禁は男女約 600 万人が罹患し、生活の質を著しく阻害する疾患であるにも拘わらず、有効な低侵襲治療法は開発されていない。平成 23 年ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会で承認された実施計画書に沿って腹圧性尿失禁に対する ADRCs 経尿道的傍尿道注入治療を受けた男女 20 症例の追跡調査を継続し、一定の有効性と安全性を確認した。従来の基礎的研究及び先行臨床試験の成績に基づいて厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）との議論を行い、男性腹圧性尿失禁を対象疾患とする ADRCs の経尿道的傍尿道注入の医師主導治験を平成 27 年 9 月から開始した。本治験は ADRCs 分離医療機器（Cytori Therapeutics Inc.）により採取した ADRCs を用い、前立腺癌あるいは前立腺肥大症に対する手術後の男性で中等度以下の腹圧性尿失禁患者（45 例）を対象に 12 ヶ月後の尿失禁量減少率を主要評価項目として実施する多施設共同非盲検非対照試験（名古屋大、金沢大、信州大、獨協医大）である（UMIN-CTR：UMIN000017901 及び ClinicalTrials.gov：NCT02529865 に登録済）。治験の進捗管理・コーディネート業務・データ管理・モニタリング等は CRO と協力し、名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センターが担当する。平成 27 年度は 9 例の登録・移植を完了し、重篤な有害事象が 1 例 1 件に認められているが、ADRCs 投与との因果関係は否定された。今後、治験開始から 3 年以内に医師主導治験を完了し、また ADRCs の特性解析、非臨床試験の充実を図り、薬事承認・保険適用を目指す。

- (2) 培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞による急速進行性糸球体腎炎に対する再生治療の開発研究

RPGN は主に高齢者に発症し、急速に腎機能低下を来し腎不全に至る難治性腎炎である。抗好中球細胞質抗体関連腎炎及び抗糸球体基底膜（GBM）病が RPGN の主な原因疾患であるが、いずれも腎・生命予後ともに悪く、免疫抑制療法が進歩した現在においても感染症による死亡率は改善していない。RPGN に対する機能再生による再生医療は確立されておらず、本事業では培養自己 ADRCs を用いた世界初の再生治療開発を目指す。これまで実施したコールドランを基に製造方法を示した製品標準書案を作成した。一方、従来の高血清培養 ADRCs の静脈内投与による肺塞栓症のリスクは骨髓由来幹細胞投与に比べて高いと報告されるが、我々が独自に開発した低血清培養法による ADRCs（LASC）は高血清培養 ADRCs に比較して、肺塞栓症誘引因子の発現量が低下しており、骨髓由来間葉系幹細胞により近いことを確認したため、新たな細胞規格として定義した。今後これを基にバイオマテリアル調製ユニットでのコールドランと非臨床試験での安全性の確認を進める。改訂された規格をもとに、臨床試験実施のための関連書類を作成し、名古屋大学の特定認定再生医療等委員会への申請を行い、臨床試験実施の承認を得ることとする。従来治療抵抗性の RPGN 患者を対象とした臨床試験（First in Human）を実施する予定とし、臨床試験のための患者リクルートの基盤構築を進めている。