

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：生体内吸収性高分子担体と細胞増殖因子を用いた難治性虚血性疾患に対する新しい再生医療の開発：オーダーメイド医療の実現に向けた検討
2. 研究開発代表者： 坂田 隆造（京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科学 名誉教授）
3. 研究開発の成果

近年、従来の方法では治療困難な重症下肢虚血や虚血性心疾患の患者が増加しており、遺伝子治療や細胞移植治療などの「血管新生療法」が試みられているものの、遺伝材料の安全性・複雑な手技・高コスト等の課題が指摘されている。我々は遺伝子や細胞の代わりに、血管新生作用を持つ細胞増殖因子を安全かつ必要十分に投与可能な「ゼラチンハイドロゲル」を開発した。このゼラチンハイドロゲルの最大の利点は(1)生体吸収性であり臨床における安全性が確保されていること、(2)さまざまな細胞増殖因子を組み合わせることで効果的な薬剤の局所徐放投与が可能であることである。加えて、遺伝子治療・細胞移植治療と比べて手技が非常に簡便であり、かつ低コストであることも特徴である。

### ① 重症下肢虚血に対する臨床治験に向けた取り組み

我々は京都大学病院において臨床治験に向けた治験薬 GMP 基準での製剤施設を整備し、平成 22 年 6 月に「生体内吸収性高分子担体ゼラチンハイドロゲルと塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)による血管新生療法」が第三項先進医療（現先進医療 B）の承認を受け、平成 23 年より重症下肢虚血に対する高度医療として 10 例に実施した。本治療は重篤な有害事象を認めず、主要評価ポイントである経皮的組織酸素分圧が有意に上昇し、6 分間歩行距離の増加、疼痛スケールの減少、チアノーゼの改善を認め、平成 25 年 3 月に総括報告書を提出した。本治療は従来外科的・内科的治療では改善困難であった重症下肢虚血患者を救済するために有力な治療法となる可能性を秘めており、治験に向けた GMP 規準でのゼラチンハイドロゲルの製造に関して候補となる企業との交渉を続けたが、実際の契約には至らなかった。

### ② 虚血性心疾患に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルシートによる血管新生療法の臨床研究

我々は下肢虚血に対する血管新生療法の臨床治験に並行して、虚血性心疾患に対する血管新生療法についても基礎研究を行ってきた。平成 24 年度に前臨床試験としてイヌの心臓を用いた bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルシートの安全性試験を行った。平成 25 年度はイヌでの心筋梗塞モデル作成ならびに bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルシート貼付の有効性評価を行った。平成 26 年度には GLP 規準でイヌ心筋梗塞モデルによる有効性検証試験を完了した。最終年度となる平成 27 年度はヒトにおける臨床応用を目指し、虚血性心疾患における bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルシート貼付臨床試験を計画した。First in Human となる本研究の重要性を鑑み、冠状動脈バイパス術（CABG）を必要とする重症虚血性心疾患患者を対象として、CABG に虚血心筋の血管新生を目的とした bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルシートの貼付を併施するデザインを採用した。京都大学医の倫理委員会の承認をえたのち、二名の適格患者を選定し、平成 28 年 2 月および 3 月にそれぞれ実施した。術後 4 週時点で明らかな有害事象は発生していない。有効性を含めた最終評価報告は術後 6 か月の時点で行うこととなっており、今後学会発表や論文を通じて随時発信していく予定である。

### ③ 今後の展望

本臨床試験で開発した bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルシートによる新規治療法は虚血性心疾患に対する従来標準的外科治療である CABG で直接的な血行再建が出来ない部分での血管新生を誘導し、心筋全体の血流を改善、心筋虚血の解除、ひいては心機能の維持・改善が期待できる。また、究極的には CABG の適応とならないような重症虚血性心筋症や有効な治療法のない特発性拡張型心筋症に対する単独治療としてもその有効性が期待でき、補助人工心臓や心臓移植といった治療の代替療法としての可能性も有するものと考えられる。