

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語)再生医療実現拠点ネットワークプログラム(再生医療の実現化ハイウェイ)
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
(Highway Program for Realization of Regenerative Medicine)

研究開発課題名：(日本語)重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹(ES)
細胞製剤に関する臨床研究
(英語) ESC-based Therapy for the Treatment of Severe Urea Cycle Disorders

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
再生医療センター長 梅澤明弘

所属 役職 氏名：(英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director, National Research Institute for
Child Health and Development

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ヒトES細胞製剤の製造と有効性・安全性の検討ならびに臨床プロトコールの作成

開発課題名：(英語) Development of the human ESC-based medicine and consideration for
safety and effectiveness

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
再生医療センター長・梅澤明弘

所属 役職 氏名：(英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director
National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対する治療プロトコールの作成

開発課題名：(英語) Production of protocol for severe urea cycle disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 臓器移植センター
センター長・笠原 群生

所属 役職 氏名：(英語) Mureo Kasahara, Director, Center for Organ Transplantation,
National Center for Child Health and Development

II. 成果の概要（総括研究報告）

<和文>

本研究では小児先天代謝異常症に対するヒト ES 細胞再生医療等製品（haes）の安全性・有効性に関する検討を行い、医師主導治験を目指した研究を実施してきた。具体的には、haes の規格及び試験方法について細胞の性質、製造方法、使用方法、安定性、試験法を十分に考慮して設定し、その根拠を明示した。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を検討した。臨床試験開始前の評価は、haes の品質として問題がないとみなせることを目的とした。規格及び試験方法を含む品質管理法は、臨床試験の進行とともに充実・整備を図った。高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者に対しては、肝臓移植手術が有効な根治療法であるが、患者の体重が小さい場合（5kg 以下）や、ドナーの問題（ドナー適応者不在等）等により肝臓移植手術が困難な場合がある。このような患者では高アンモニア血症に対して内服療法や血液濾過透析等の保存的療法が行われるが、血中アンモニア値のコントロールや感染症の合併など困難な全身状態管理の問題が指摘されている。本研究では、肝臓移植手術が困難な高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者に対して、高アンモニア血症の治療としてヒト ES 細胞由来肝細胞移植療法を施行する。橋渡しの治療としてヒト ES 細胞由来肝細胞移植療法を施行することにより、重度高アンモニア血症による脳障害などの合併症の予防を図る。重度高アンモニア血症による合併症の予防が可能となれば、根治的肝臓移植手術の効果が高まる。また、肝臓移植ドナーの不足は極めて深刻で、我が国の脳死肝臓移植待機者 260 余名に対して、毎年の脳死件数は 10 例前後に留まっている。一方、生体肝臓移植は、健常人をドナーとすることの倫理性の他、先天性代謝異常症による肝疾患では出生直後に肝不全に至るため技術的に肝臓移植が困難であるといった医学上の問題も内包している。近年、諸外国において肝臓移植治療の代替法として肝細胞移植治療の報告が増加している。Fisher & Strom (2006)らは、脳死ドナー肝から分離した肝細胞を代謝性肝疾患患者に移植した 61 例について報告している。動物実験では、劇症肝炎モデル動物の救命・延命が見られることから、肝臓移植へつなげるあるいは自己肝回復への橋渡しの治療としての効果が期待されている。ヒトにおいても劇症肝炎患者に対する肝細胞移植の橋渡しの応急療法として、また、代謝疾患や血友病患者に対しては代替療法あるいは根治療法として有効性が報告されている。こうした新技術の創出が医療分野に与えるインパクトは極めて大きい。

<英文>

In this study, we studied safety and effectiveness of Human ES Cell Regenerative Medicine (haes) for childhood congenital metabolic disorders, and conducted research aiming at doctor-initiated clinical trials. Specifically, HAES specifications and test methods were set with consideration of cell properties, manufacturing method, use method, stability, and testing method, and the basis thereof was clarified. From the viewpoint that the objective of quality control is achieved as a whole in consideration of mutual complementary relationship with verification of the validity of the manufacturing process and consistency maintenance and management method, intermediate product quality control, etc., rationality Standards and test methods were examined. Evaluation before the start of the clinical trial was aimed at being regarded as having no problem as the quality of HAES. Quality control laws including standards and test methods were enriched and improved as clinical trials progressed. Liver transplantation surgery is an effective radical therapy for patients with congenital metabolic disorders causing hyperammonemia, but if the patient's weight is small (5 kg or less), donor's problem (donor adaptation absent Etc.), etc., liver transplantation surgery may be difficult in some cases. Conservative therapies such as oral therapy and hemodiafiltration are performed for hyperammonemia in such patients, but problems of difficult systemic condition management such as control of blood ammonia levels and merger of infectious diseases are pointed out. In this study, human ES cell - derived hepatocyte transplantation therapy is administered as a treatment for hyperammonemia to patients with congenital metabolic disorder which causes hyperammonemia which is difficult to undergo liver transplantation surgery. We will try to prevent complications such as brain damage due to severe hyperammonemia by implementing human ES cell-derived liver cell transplantation therapy as a bridging treatment. If prevention of complications due to severe hyperammonemia becomes possible, the effectiveness of radical liver transplantation surgery will be enhanced. In addition, the shortage of liver transplant donors is extremely serious, and the number of brain deaths each year remains only around 10 cases against 260 people waiting for brain death liver transplantation in our country. On the other hand, living body liver transplantation is a medical medicine in which liver transplantation is technically difficult as liver failure occurs immediately after birth in liver diseases caused by congenital metabolic disorders, in addition to the ethical nature of healthy people as donors. It also contains problems. In recent years, reports on hepatocellular transplantation therapy as an alternative method of liver transplantation therapy in other countries are increasing. Fisher & Strom (2006) and others reported about 61 cases in which hepatocytes isolated from brain dead donor liver were transplanted to patients with metabolic liver disease. In animal experiments, life-saving / life-prolonging of fulminant hepatitis model animal is observed, so it is expected to be effective as a bridging treatment for liver transplantation or for recovery of autologous liver. Even in humans, efficacy is reported as a bridging first aid for hepatocellular transplantation to fulminant hepatitis patients and as alternative therapy or curative therapy for metabolic diseases and haemophilia patients. The impact of creating such new technologies on the medical field is extremely large.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし
- (4) 特許出願
なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム (再生医療の実現化ハイウェイ)
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
(Highway Program for Realization of Regenerative Medicine)

研究開発課題名： (日本語) 重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹 (ES)
細胞製剤に関する臨床研究
(英語) ESC-based Therapy for the Treatment of Severe Urea Cycle Disorders

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
再生医療センター長 梅澤明弘

所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director, National Research Institute for
Child Health and Development

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 投与方法に関する標準化と教育訓練
開発課題名： (英語) Standardization of the administration, education and training

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部小児外科 教授 黒田 達夫
所属 役職 氏名： (英語) Tatsuo Kuroda, Professor, Department of Pediatric Surgery,
Keio University, School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立研究開発法人国立成育医療研究センター 再生医療センター長・梅澤明弘 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌7件、国際誌2件）

1. Higashi H, Obara H, Miyakoshi K, Shinoda M, Kitago M, Shimojima N, Abe Y, Hibi T, Yagi H, Matsubara K, Yamada Y, Itano O, Hoshino K, **Kuroda T**, Kitagawa Y. : First successful perinatal management of pregnancy after ABO-incompatible liver transplantation. World J Gastroenterol.; 23(3):547-550, 2017

2. Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Nakano M, **Kuroda T** :

Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study.

Pediatr Radiol. 46(10):1409-17, 2016

3. 篠田 昌宏, 日比 泰造, 下田 啓文, 板野 理, 尾原 秀明, 阿部 雄太, 八木 洋, 北郷 実, 松原 健太郎, 山田 洋平, 星野 健, **黒田 達夫**, 北川 雄光

胆道外科 肝移植における胆道再建(解説/特集)

臨床外科 (0386-9857)72 巻 4 号 Page474-478(2017.04)

4. 安藤 久實, 吉田 雅博, 仁尾 正記, 松井 陽, 岩中 督, **黒田 達夫**, 猪股 裕紀洋, 胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会

エビデンスに基づいた胆道閉鎖症診療ガイドライン」の作成に向けて(会議録)

日本小児外科学会雑誌 (0288-609X)53 巻 1 号 Page154(2017.02)

5. 清水 隆弘, 星野 健, 山田 洋平, 富田 紘史, 亀山 香織, 森 禎三郎, 阿部 陽友, 高橋 信博, 石濱 秀雄, 下島 直樹, 篠田 昌宏, 瀧本 康史, 北川 雄光, **黒田 達夫**

小児生体部分肝移植術後遠隔期における抗ドナー抗体とグラフト線維化の検討(会議録)

移植 (0578-7947)51 巻総会臨時 Page328(2016.09)

6. 中野 容, 日比 泰造, 篠田 昌宏, 山田 洋平, 板野 理, 北郷 実, 阿部 雄太, 八木 洋, 尾原 秀明, 松原 健太郎, 宇賀村 文, 海老沼 浩利, 黒田 達夫, 金井 隆典, 北川 雄光
骨髄性プロトポルフィリン症に対する脳死肝移植の1例(会議録)
移植 (0578-7947)51 巻総会臨時 Page251(2016.09)

7. 篠田 昌宏, 尾原 秀明, 日比 泰造, 雨宮 隆介, 山田 洋平, 松原 健太郎, 阿部 雄太, 八木 洋, 北郷 実, 板野 理, 星野 健, 黒田 達夫, 北川 雄光
臓器移植と血栓症(第2回) 肝移植と血栓症(解説)
Thrombosis Medicine (2186-0327)7 巻1号 Page50-54(2017.03)

8. 富田 紘史, 星野 健, 石濱 秀雄, 清水 隆弘, 藤村 匠, 狩野 元宏, 山田 洋平, 下島 直樹, 藤野 明浩, 黒田 達夫
生体部分肝移植後早期に妊娠出産し得た胆道閉鎖症の1例(原著論文/症例報告)
日本小児外科学会雑誌 (0288-609X)52 巻5号 Page1103-1107(2016.08)

9. 黒田 達夫
平成27年7月1日施行の指定難病 乳幼児巨大肝血管腫(解説/特集)
肝・胆・膵 (0389-4991)72 巻4号 Page707-711(2016.04)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし