

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) 再生医療実用化研究事業
(英語) A study project for practical application of regenerative medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用医療機器の開発研究
(英語) A study for development of a medical device to segregate autologous human subcutaneous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells for the less invasive regenerative treatment of male stress urinary incontinence
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学・教授・後藤百万
(英語) Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Momokazu Gotoh
- 実施期間： 平成28年11月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 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
(英語) A study for development of regenerative treatment of stress urinary incontinence using non-cultured autologous subcutaneous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 名古屋大学院医学系研究科泌尿器科学・准教授・山本徳則
(英語) Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Associate Professor, Tokunori Yamamoto
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 名古屋大学医学部附属病院泌尿器科・助教・舟橋康人
(英語) Department of Urology, Nagoya University Hospital, Assistant Professor, Yasuhito Funahashi
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科形成外科学・教授・亀井譲
(英語) Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagoya University Graduate

School of Medicine, Professor, Yuzuru Kamei

研究開発分担者 (日本語) 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・病院教授・水野正明

所属 役職 氏名 : (英語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Clinical Professor, Masaaki Mizuno

研究開発分担者 (日本語) 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・病院助教・鍛塚八千代

所属 役職 氏名 : (英語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Assistant Clinical Professor, Yachiyo Kuwatsuka

研究開発分担者 (日本語) 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・講師・平川晃弘

所属 役職 氏名 : (英語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Lecturer, Akihiro Hirakawa

研究開発分担者 (日本語) 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・病院講師・清水忍

所属 役職 氏名 : (英語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Clinical Lecturer, Shinobu Shimizu

研究開発分担者 (日本語) 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・特任助教・岡部由香

所属 役職 氏名 : (英語) Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Designated Assistant Professor, Yuka Okabe

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系泌尿器科・教授・溝上敦

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Integrative Cancer Therapy and Urology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Professor, Atsushi Mizogami

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院泌尿器科・助教・成一隆

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Urology, Kanazawa University Hospital, Assistant Professor, Kazutaka Narimoto

研究開発分担者 (日本語) 信州大学学術研究院医学系泌尿器科学教室・教授・石塚修

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Urology, Shinshu University School of Medicine, Professor, Osamu Ishizuka

研究開発分担者 (日本語) 獨協医科大学病院排泄機能センター・教授・山西友典

所属 役職 氏名 : (英語) Continence Center, Dokkyo Medical University, Professor, Tomonori Yamanishi

II. 成果の概要（総括研究報告）

腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能障害により腹圧時に尿が漏れるもので、女性では出産・加齢等が、男性では前立腺癌や前立腺肥大症に対する手術後遺症等がそれぞれ要因となり、生活の質を著しく阻害する疾患であるにも拘わらず、有効な治療法は開発されていない。本事業では、体性幹細胞の一つである非培養脂肪組織由来再生細胞（ADRCs: adipose-derived regenerative cells）を用いた腹圧性尿失禁に対する再生治療の開発を行う。男性の腹圧性尿失禁を対象疾患として、自己皮下脂肪から分離機器である Celution system を用いて抽出した ADRCs の経尿道的傍尿道注入治療を行い、3年以内に医師主導治験を完了して、医療機器としての製造販売承認申請・保険適用を目指す。

また、治験に組み入れられた患者において、形成外科医の判断で 100g 程度の脂肪の追加採取が可能と考えられ、同意が得られた患者に対し、ADRCs の特性解析、バイオマーカの探索を行い、これらの成績を踏まえ、適宜 PMDA との対面助言を利用し、製造販売承認申請に必要なデータの充実を図る。

(1) 医師主導治験の実施

平成 27 年 9 月から 45 例の腹圧性尿失禁を対象とした ADRCs の経尿道的傍尿道注入治療の多施設共同医医師主導治験（PMDA への治験届、UMIN-CTR（UMIN000017901）及び ClinicalTrials.gov（NCT02529865）に臨床試験登録）を開始した。研究代表者が全体の統括を行い、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治験の進捗管理・コーディネイト業務・データ管理・モニタリングを担当し、一部業務を CRO と協力して実施する。治験デザインは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指標とした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である。治験期間全体としては平成 29 年 3 月までで合計 26 例（名古屋大学 14 例、金沢大学 8 例、信州大学 2 例、獨協医科大学 2 例）の本登録を行い、全例で治験機器との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められていない。

(2) ヒト ADRCs の特性解析

PMDA との対面助言において指示されたヒト ADRCs の特性解析について、平成 29 年 3 月までで、名古屋大学の治験に組み入れられた患者 4 例から 100g 程度の脂肪組織を追加で吸引採取した。治験とは別に Celution system により ADRCs を分離後、細胞数及び生存率の測定、表面マーカーの測定、サイトカイン分泌量の測定、コロニー形成の測定及び平滑筋への分化能の測定を行った。分離された ADRCs が約 4×10^6 個得られ、表面マーカーとして CD31、CD34、CD44、CD45 の発現が認められたが、Stro-1 の発現はほとんど認められなかった。平滑筋分化培地での培養では α SMA、Calponin 等の平滑筋マーカーの発現が認められ、また約 1.5% の細胞がコロニーを形成した。ADRCs は様々な細胞から構成されること、平滑筋への分化能があることが確認された。

Stress urinary incontinence (SUI) is caused by urethral sphincter dysfunction and leads to leakage of urine during abdominal straining. Impaired urethral sphincter function is associated with delivery and aging in women, and surgery for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in men. Although SUI jeopardizes quality of life, effective treatment has not yet been developed. The present project aims to develop a novel regenerative treatment for SUI using non-cultured adipose derived regenerative cells (ADRCs), a type of somatic stem cells. ADRCs are

extracted using the Celution system from autologous adipose tissue obtained by liposuction, and injected into the peri-urethra via a transurethral approach. An investigator-initiated clinical trial for peri-urethral injection of ADRCs is ongoing for male SUI and will be completed within 3 years, aiming at obtaining approval for the license, as well as insurance coverage for the novel product.

In addition to the clinical trial, after approval from a plastic surgeon, an additional 100 g of adipose tissue is obtained from the enrolled patients, to study the cellular characteristics and biomarkers of the extracted ADRCs. This additional data will be useful in applying for approval for the license of the product, in consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).

(1) Implementation of investigator-initiated multicenter clinical trial

The investigator-initiated clinical trial [UMIN-CTR (UMIN000017901), ClinicalTrials.gov (NCT02529865)] commenced in September 2015 with enrollment of 45 men diagnosed as having SUI. A principal investigator integrates the entire project, and the Center for Advanced Medicine and Clinical Research of Nagoya University Hospital is in charge of project management, coordination, data management, and monitoring, in cooperation with a contract research organization (CRO) for some parts of the tasks. The clinical trial is designed as a prospective, multi-center, non-blinded, uncontrolled study involving 45 men diagnosed as having mild-to-moderate SUI, with the primary endpoint of the study being a decrease in the rate of leakage volume 12 months after treatment. Until March 2017, 26 patients had been enrolled (14 patients in Nagoya University, 8 in Kanazawa University, 2 in Shinshu University, and 2 in Dokkyo Medical University). No adverse events were noted to be associated with the investigational device.

(2) Analysis of cellular characteristics of human ADRCs

In addition to liposuction for treatment, 100 g of adipose tissue was obtained from each of the four patients enrolled at Nagoya University, to investigate cellular characteristics of ADRCs, as requested by PMDA. The number of total and viable cells, cell surface markers, cytokine secretion and colony formation ability, and ability to differentiate into smooth muscle cells were characteristics investigated in the extracted ADRCs. Cell count of the extracted ADRCs was about 4 million, and investigation of cell markers demonstrated expression of CD31, CD34, CD44, and CD45, but not Stro-1. ADRCs were cultured in a smooth muscle differentiation inducer medium, and growth of cells showing expression of smooth muscle markers such as alpha-smooth muscle actin (SMA) and Calponin was observed. It was found that 1.5% of cells demonstrated colony formation. To conclude, this study demonstrated that ADRCs comprised a variety of cell types and could differentiate into smooth muscle cells.

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 2 件）

1. Yamamoto T, Furuhashi M, Sugaya T, Oikawa T, Matsumoto M, Funahashi Y, Mastukawa Y, Gotoh M, Miura T. Transcriptome and metabolome analyses in exogenous FABP4- and FABP5-treated adipocyte-derived stem cells. PLoS One. 2016, 11, e0167825.
2. Toriyama K, Takanari K, Yamamoto T, Gotoh M, Kamei Y. Liposuction for adipose-derived regenerative cells: preliminary results of donor-site complications in male stress urinary incontinence. Br J Plast Surg. accepted, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腹圧性尿失禁に対する脂肪由来再生（幹）細胞を用いた再生医療の実用化のための薬事対応～医師主導治験の実施に至るまで～, 口頭, 清水忍, 中山忍, 石黒陽子, 藤田由美, 浅井三千代, 若杉宜美, 鎌塚八千代, 平川晃弘, 舟橋康人, 山本徳則, 水野正明, 後藤百万, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/2, 国内.
2. 実用化研究の立ち上げに関するアカデミアでの状況, 口頭, 清水忍, 第 1 回 プロジェクトマネジメント・シンポジウム～医薬品の実用化研究について全体最適を考慮したマネジメントの視点で考える～, 2016/12/9, 国内.
3. 皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞（ADRCs）の傍尿道注入による腹圧性尿失禁治療, 口頭, 後藤百万, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
4. 腹圧性尿失禁に対して傍尿道部に注入する脂肪由来再生（幹）細胞（ADRCs）の特性解析, ポスター, 清水忍, 岡部由香, 末竹幸広, 阿部譲, 谷口香織, 行方千華, 加瀬仁美, 浅井三千代, 長谷川静香, 中山忍, 高成啓介, 鳥山和宏, 亀井譲, 舟橋康人, 山本徳則, 後藤百万, 水野正明, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/9, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞分離用医療機器の開発研究, 後藤百万, 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.

(4) 特許出願

該当無し