

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) 平成 28年度 再生医療実用化研究事業
(英語) Heisei 28 (2016) Research Project for Practical Applications of
Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する G-CSF 動員自家末梢血
CD34 陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究
(英語) Clinical study on transhepatic arterial administration of G-CSF
mobilized autologous peripheral blood CD34 positive cells for patients
with hepatitis C virus related liver cirrhosis

研究開発担当者 (日本語) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授 鳥村 拓司
所属 役職 氏名： (英語) Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University
School of Medicine, Professor Takuji Torimura

実施期間： 平成 28年 11月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 新規治療法の開発と臨床研究の実施
開発課題名： (英語) Development of new therapies and implementation of clinical research

研究開発分担者 (日本語) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 助教 中村 徹
所属 役職 氏名： (英語) Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University
School of Medicine, Assistant professor Toru Nakamura

研究開発分担者 (日本語) 関西医科大学附属病院肝胆膵外科・准教授 准教授 海堀 昌樹
所属 役職 氏名： (英語) Department of Surgery, Hirakata Hospital, Kansai Medical University,
Associate professor Masaki Kaibori

研究開発分担者 (日本語) 兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科・准教授 榎本平之
所属 役職 氏名： (英語) Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal
Medicine, Hyogo College of Medicine, Associate professor Hirayuki
Enomoto

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

現在日本には約 30 万人の肝硬変患者がいると推定されている。その成因は肝炎ウイルスによるものが多く、約 70%が C 型肝炎ウイルス感染によるものである。最近、経口剤による抗ウイルス治療が積極的に行われているが、治療対象の患者は代償性肝硬変までの患者であり、すべての患者が対象ではない。末期の肝硬変患者に対する唯一の根治的な治療法は肝移植（生体肝移植・脳死肝移植）であるが、ドナー肝臓の絶対的な不足のために実施症例はごく限られているばかりでなく、手術侵襲や免疫拒絶、高額な医療費といった問題があるのが現状である。骨髄由来の血管内皮前駆細胞は成人ヒト末梢血中の単核球成分の一部（CD34 陽性細胞分画）として存在し、組織虚血状態では骨髄から末梢血へ動員されたあと、炎症、虚血、障害部位へ特異的に取り込まれ、血管再生に寄与するという特徴を有している。我々はこれまでにラット肝硬変モデルにおいて、CD34 陽性細胞の肝再生効果を確認し報告した。鳥村（久留米大学 医学部内科学講座消化器内科部門）らが考案した治療法は、患者自身の血液中存在する血管を作り出す細胞（自家末梢血 CD34 陽性細胞）をとりだし、患者自身の肝臓に経肝動脈的に移植することで血管を再生させ、肝硬変を治療することを目標としている。

本臨床研究は、C 型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変の患者様を対象としている。この治療法による肝硬変の改善についてはいくつかの研究が行われており、動物実験や患者を対象とした研究で、新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫が改善する可能性が報告されている。本研究も先進医療としての臨床研究実施をめざし、研究期間終了時には先進医療で収集した臨床データを基に治験を開始することを目標に進めている。

平成 28 年度の成果について、全実施医療機関において研究実施に際し必要な特定加工物製造届書の届出、実施計画書・同意説明文書・特定細胞加工物概要書・特定細胞加工物標準書・手順書やマニュアルなどの書類作成、提出を完了し、昨年 12 月に特定認定再生医療等委員会にて審議を受けた。しかし申請スキームを修正することとなり、分担研究機関を含め現在審議継続中である。また当該機器の製造販売企業であるミルテニーバイオテク社と契約を締結するとともに、実施医療機関、その他関係機関との調整を図り、研究協力体制を構築した。本治療法の概念実証（POC）について、移植細胞の品質に関し、さらなる詳細な品質特性の解析を実施することを立案した。具体的には、CD34 陽性細胞に分離後、CD45、CD38、CD133、CD184 について FCM 解析をおこなうことを立案し、平成 29 年 3 月に品質特性解析デモを実施し、研究運用の礎を築いた。

英文

Currently, it is estimated that there are about 300,000 cirrhotic patients in Japan. Many of them are caused by hepatitis viruses, and about 70% are caused by hepatitis C virus infection. Recently, antiviral treatment by direct acting antivirals is actively performed, but the patients targeted for the treatment are restricted to chronic hepatitis or compensated liver cirrhotic patients. The only curative treatment for end-stage liver cirrhotic patients is liver transplantation (living donor liver transplantation / cadaveric liver transplantation); however,

there are only a limited number of donor livers available for patients. Moreover, there are some problems such as surgical invasion, immune rejection and expensive medical expenses etc. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells (EPCs) exist as a part of mononuclear cell component (CD34-positive cell fraction) in adult human peripheral blood. EPCs are mobilized from bone marrow and specifically incorporated into ischemic sites, at which they contribute to revascularization. We have already reported the hepatic regenerative effects of CD34-positive cell transplantation in rat liver cirrhotic model. Torimura *et al.* (Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine) devised a cell therapy with autologous peripheral blood CD34 positive cells that form the new blood vessels in the cirrhotic liver and induce hepatic regeneration.

This clinical study targets for patients with hepatitis C virus related decompensated liver cirrhosis. Several studies have already been conducted on improvement of liver cirrhosis by this cell therapy. It has been reported that the development of new blood vessels in cirrhotic liver prevents the progression of liver fibrosis and improve liver function, ascites and peripheral edema in animal models and clinical research. We aim to conduct clinical research as advanced medical care in this research and are working on the goal of starting clinical trials based on clinical data collected in advanced care at the end of the research period.

We have completed the necessary notifications (application for accreditation of foreign cell processor, protocol, consent explanation document, material outline for specific processed cells, standard textbook for specific processed cells, procedure manual etc.) and documents for research implementation at all medical institutions in this fiscal year. Our protocol was screened by the Committee for Specified Accreditation and Regenerative Medicine in December 2016; however, we had the necessity to modify an application scheme. Thus, our protocol is currently under consideration including co-research institutions. In addition, we signed a contract with Miltenyi Biotech, Inc., a manufacturing and sales company of the equipment, and coordinated with the medical institutions and other related organizations, and established a research cooperation system. For the proof of concept (POC) of this treatment, we planned to analyze further detailed quality characteristics for the quality of transplanted cells. Specifically, after separating into CD34-positive cells, FCM analysis was performed on CD45, CD38, CD133, and CD184. We conducted a quality characterization demonstration in March 2017 and established a foundation for research.

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）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する G-CSF 動員自家末梢血 CD34 陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究, ポスター, 鳥村拓司, 中村徹, 増田篤高, 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/02/02, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願