

## 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム21年度成果報告会

# ～橋渡し研究支援推進プログラム～ 再生医療7領域12シーズの臨床研究の進捗状況を報告

2007年に始まった文部科学省の橋渡し研究(Translational Research; TR)支援推進プログラム(プログラムディレクター=慶應義塾大学・猿田享男名誉教授)は、後2年を残すところまで来た。基礎研究の成果を速やかに臨床に生かすことを目指し、実用化に至るまでの橋渡しを研究者、医師が主宰するTRは、全国に設置された主要7拠点での研究支援体制、知財管理経営機能の確立と、research and development(R&D)の恒久的なパイプラインの構築を目指している。各拠点が支援しているシーズは現在74件にのぼっており、その3割強が再生医療領域にかかわっている。3月に行われた21年度成果報告会では、注目度、期待度ともに高い再生医療領域のTR12件の現況が報告された(図1, 2参照)。

## 下肢血管

### bFGF徐放化

#### ゼラチンハイドロゲルによる 下肢血管新生療法

閉塞性動脈硬化症やバージャー病に対して、遺伝子治療や細胞移植治療による血管新生療法が注目されている。しかし安全性、有効性、倫理的側面、コスト面などで種々の問題が指摘されている。京都大学病院探索医療センター・心臓血管外科の丸井晃准教授は、同大学で開発された生体吸収性材料ゼラチンハイドロゲルを用いた徐放化システムによって、血管新生促進効果を持つ塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を虚血患部に必要十分量送達しうる新たな手法を開発。2007年から重症下肢虚血7症例の虚血下肢に筋肉内投与する先行臨床試験を実施。24週の観察期間を経て半数以上で有効または著効を得たと報告。「われわれの方法は簡便かつ侵襲性も少ない。今回さらに、医薬品等の品質管理基準(GMP)による製剤を用いて、ほぼ同等のプロトコルで安全性・有効性を検証する試験が、血管新生・組織再生プロジェクトとして始動している」と述べた。

#### 新規RNAウイルスベクターによる 虚血肢治療用バイオ製剤を開発

九州大学大学院薬学研究院革新的バイオ医薬創成学の米満吉和客員教授らは、下肢慢性動脈閉塞症の血管新生療法としてヒト塩基性線維芽細胞増殖因子発現組み換えセンダイウイルスベクター(rSeV/dF-hFGF2)を用いた基礎研究に取り組んできた。同ベクターの特性は、細胞融合/感染に必須のF遺伝子欠損型であり宿主遺伝情報へ干渉しないこと、外来遺伝子であるヒトbFGFの転写は細胞質でRNAからそのまま行われること、哺乳動物細胞への導入・発現効率がきわめて高いことである。2006年から先行臨床試験(第I・IIa相)を開始、予定12例中11例への投与を終了。同客員教授は「臨床試験薬と関連する有害事象は認められず、原疾患の進行による肢切断2例、症状悪化1例、間質性肺炎による死亡1例を除く8例中6例で安静時疼

痛の消失、7例で歩行機能の改善が認められた」と報告。引き続き透析症例を含む間欠性跛行肢対象医師主導型治験(第I・IIa相ブリッジ試験+第IIb相)の治験申請事前相談を終了したと報告した。

## 脳・脊髄

### 脳梗塞に自己骨髄幹細胞を 静脈内投与

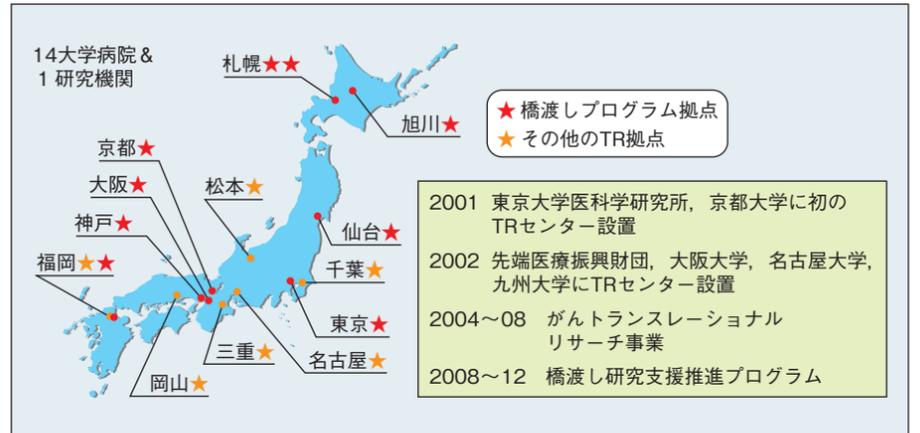
札幌医科大学神経再生医学講座の本望修特任教授らは、脳梗塞の細胞治療を目指し、1990年から基礎研究を実施。同特任教授は「最も実用化に近いと考えられたのが、患者自身の骨髄幹細胞だった。その静脈内投与により最高齢73歳を含む12例の先行臨床試験を終了。動物実験とほぼパラレルな結果が得られた」と述べた。

静脈内投与した骨髄幹細胞は脳損傷部位に到達し、神経細胞となって治療効果を発揮する。液性因子を介する神経細胞への栄養・保護作用の関与が大きいと考えられ、治療後早期にならぬレスポンスが得られる。さらに投与約1週間後から梗塞部位の血管新生が認められ、血流が改善。その後に神経再生が生じる。有害事象は認められていない。患者骨髄細胞の採取から骨髄幹細胞の分離と大量培養、品質検査までを一貫管理するGMP準拠新規細胞培養センター(CPC)が同大学内に近く完成予定(3月現在)で、先進医療の承認、医師主導治験の開始を目指し、北海道臨床開発機構と先端医療振興財団のサポートを受ける。同時に九州大学と連携し、久山町研究の脳卒中患者データとの比較解析を進める予定という。

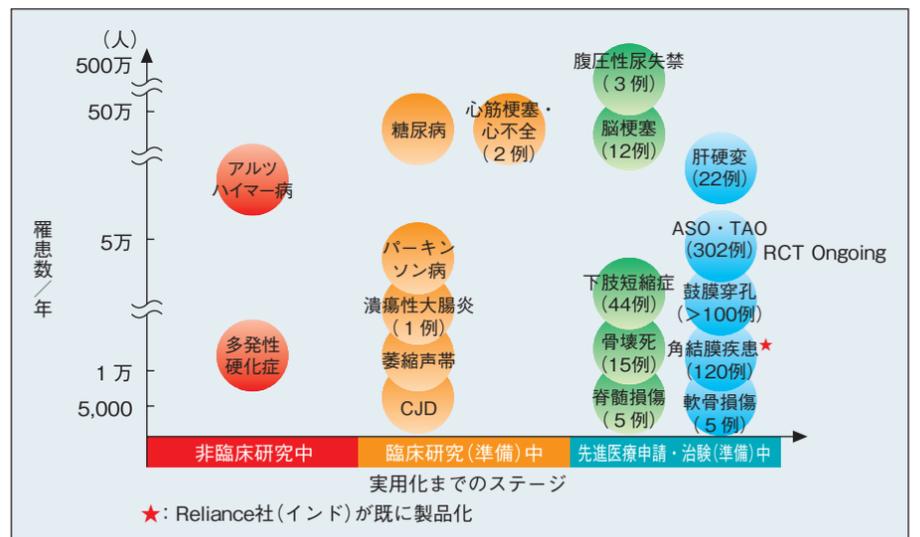
### 骨髄間質細胞による脊髄損傷再生 医療実用化への取り組み

自家骨髄間質細胞による損傷脊髄再生に取り組む(財)田附興風会医学研究所北野病院(大阪府)形成外科の鈴木義久部長は、ラットモデルを用いた実験により、損傷による脊髄の空洞化病変が有意に縮小し、有意な軸索増加と機能回復が得られたことを確認。イヌモデルでの研究を経て現在5例に細胞移植を実施。脊髄固定術で用いる腸骨より海綿骨を採

〈図1〉がんトランスレーショナルリサーチ事業および橋渡し研究支援推進プログラムにおけるTR拠点(文科省)



〈図2〉橋渡し研究支援推進プログラム 再生医療開発ポートフォリオ2009



かっこ内の数字は臨床実績(2009年10月現在の公表データなどに基づく)  
(図1, 2とも先端医療振興財団臨床研究情報センター提供)

取、神戸先端医療センターCPCに培養を依頼している。移植材料出荷前の判定基準として、細胞表面マーカーによる選別検定とラット神経細胞培養上清への添加による軸索伸長促進効果の確認を行っている。同部長は「5例は $10^7 \sim 10^8$ の細胞を投与して、有害事象は認められていない。受傷後6か月の時点での運動機能回復を主要エンドポイントとしており、さらに症例を積み重ねる必要があると考えている」と報告。今後は亜急性期や慢性期の患者も対象とすべく、ラットでの基礎実験を併行して進めているとした。

## 心臓

### 心不全再生に自己心臓幹細胞と 補助人工心臓併用

京都府立医科大学大学院循環器内科の松原弘明教授らは、マウス心筋幹細胞の世界初の単離に次いで、ヒト心筋幹細胞の単離・増幅技術確立に成功した。同科の竹原有史客員講師(旭川医科大学心血管再生・先端医療開発講座特任講師)はヒト心臓由来幹細胞について、「無血清培地での浮遊培養により採取された細胞で、山中カクテルと呼ばれる4因子のほか*Nkx2.5*, *GATA4*を同時発現していた。ブタ心筋梗塞モデルの障害心筋部位へのヒト心筋幹細胞直接移植による非臨床試験では、当初細胞生着率に問題があったが、

bFGF含有ゼラチンハイドロゲル同時投与により、左室駆出率(LVEF)の10%強の改善を達成した」と報告。現在、虚血性心不全患者(20歳以上80歳以下)への冠動脈バイパス術併用の自己心臓幹細胞移植治療が第I相探索的パイロット試験として承認された。これによって安全性確認後、心臓移植適応あるいは適応外(60歳以上)末期心不全患者への補助人工心臓併用自己心臓幹細胞移植治療を申請予定という。

### 重症心不全に 骨格筋芽細胞シート移植

重症心不全に対して世界的に行われている筋芽細胞直接注入法は、細胞の流失や、心筋穿刺による侵襲が大きく、不整脈誘発の原因にもなりうると思われる。大阪大学大学院心臓血管外科の澤芳樹教授らは、これに代わる画期的細胞移植法として、温度応答性培養皿(東京女子医科大学・岡野光夫教授開発)で作製した自家筋芽細胞シート移植を提唱。先行臨床試験予定6例中2例を終了。同大学未来医療センターの齋藤充弘氏は「第1例は拡張型心筋症の56歳男性。自己筋芽細胞シート移植後約3か月で左室補助人工心臓(LVAS)離脱、移植後7か月で退院。現在も問題なく経過している。第2例は拡張型心筋症の23歳男性で現在解析

## 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム21年度成果報告会

前ページから続く

中」と報告。現在、新規プロジェクト「重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」を立ち上げ、ヒト幹細胞臨床研究指針との適合確認を終了。拡張型心筋症および虚血性心筋症各5例を対象に、2年間の予定研究実施に向け準備を進めているという。

### 角膜

#### 難治性角結膜疾患に 自家培養口腔粘膜上皮移植

難治性角結膜疾患は、角膜上皮幹細胞の喪失や疲弊により著しい角膜混濁と視機能障害を来し、従来の角膜移植では視力を維持できない。京都府立医科大学大学院眼科では、正常角膜上皮に類似した上皮シートの作製に成功。2002年から口腔粘膜上皮細胞による自家培養口腔粘膜上皮シート移植を開始した。同大学院視覚機能再生外科学の外園千恵講師は「難治性角結膜疾患のほか、急性炎症を伴う遷延性上皮欠損、高度の瞼球癒着などでも著効が示されたことから、先端医療振興財団の支援を得て、自家培養口腔粘膜上皮移植症例のレトロスペクティブ解析を実施した」と報告。2002年6月～08年12月に移植を行った86眼の術前臨床所見(角化、結膜侵入、角膜混濁など)をスコア1とした場合の術後最終観察時平均スコアは、慢性期角膜再建で0.5前後、結膜囊再建で0.3前後といずれも著明に改善していた。同講師は「長期効果が明らかになったことから、安全性の担保に十分配慮し、新たな臨床研究へつなぎたい」と述べた。

#### 角膜上皮再生療法の 多施設共同臨床試験を計画

東北大学大学院神経感覚器病態学講座眼科視覚科学分野の西田幸二教授らは、現状の角膜移植が抱え

るドナー不足、術後の拒絶反応などの根本的解決を目指し、温度応答性培養皿による培養角膜上皮細胞シートの作製に独自の工夫を加え、培養時の足場細胞に羊膜などを用いず、自家脂肪前駆細胞からフィーダー細胞を開発し、血清も自己血清を用いる新たな培養系を確立。さらに患者自身の口腔粘膜上皮幹細胞を角膜上皮細胞に代わる細胞源として用いる方法を確立した。同教授はその初期臨床研究の結果として、観察期間1年を経過した15例について透明治癒率93%、視力改善率71%と報告。「従来の同種アロ角膜移植の成績である20～40%の改善率と比較して非常によい成績であり、角膜基質の状態がよければシート移植時の縫合も必要なく、きわめて簡便」と述べた。現在大阪大学、東京大学、愛媛大学の参加による国内4施設の多施設共同臨床試験を計画中だ。

### 骨・軟骨

#### 骨壊死病態に間葉系幹細胞を用いた 新規治療法の開発

京都大学再生医科学研究所の戸口田淳也教授(同大学整形外科教授)らは、血行不全に起因する骨壊死に対して、現行の血管柄付骨移植術に間葉系幹細胞(MSC)移植を併用する治療法の開発を行ってきた。2003年に骨髄由来ヒトMSCの至適な単離・培養法を樹立。その際、MSCの長期培養により転写制御領域のメチル化によりp16遺伝子の発現が消失し、30分の1の確率でがん前駆細胞が出現することが判明し、p16遺伝子メチル化を迅速かつ鋭敏に検出する安全性評価法を開発。イヌでの治療実験で、人工骨と自家MSCの併用移植により早期に良好な骨組織再生が得られることが確認された。2007年に同治療法は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」施行後の細胞治療試験承認第1号となっ

た。同教授は「2008年2月に最初の移植手術を実施し、大腿骨頭壊死症に関しては2009年6月に予定10例を終了した。今年2月時点で5例が術後1年を経過し、全例臨床成績が改善した。全10例の術後1年の結果を見て、先進医療への移行を予定している」と述べた。

#### 自家末梢血CD34陽性細胞 移植による骨・血管再生

骨折患者の5～10%は治療後半年以上を経過しても骨癒合が得られず、特に血行不全を伴う例では難治性である。神戸大学大学院整形外科の黒田良祐講師らは、1997年に浅原孝之氏(現先端医療センター副所長)らが同定したヒト末梢血中のCD34陽性細胞である血管内皮前駆細胞(EPC)に着目。健康成人由来末梢血CD34陽性細胞のヌードラット難治性骨折モデルへの移植実験で、CD34陽性細胞が血管内皮細胞や骨芽細胞に分化することを確認した。黒田講師は「基礎研究を通じて末梢血CD34陽性細胞が血管幹細胞としてだけでなく骨幹細胞としても機能していることが確認された。この成果を踏まえ、難治性骨折疾患に対する手術時に自家末梢血CD34陽性細胞 $10^6$ 個/kgを移植し、安全性と臨床効果を検討する試験を、対象17例、約3年を実施期間として開始する承認を得た」と報告した。

### 肝臓

#### 骨髄由来Liver repair cell(LR細胞) を開発

山口大学大学院消化器病態内科学の坂井田功教授らは、世界に先駆けて非代償性肝硬変患者に対する肝臓再生療法(Autologous bone marrow cell infusion therapy: ABMi)を開発。2003年から国内31例を終了し、現在先進医療として審査中である。ABMi療法では、自家骨髄細胞

が過剰蓄積した肝線維を融解する結果、肝機能が修復・改善することが明らかになったが、問題点は骨髄細胞中の有効分画が単核球分画である以外、詳細が不明な点である。今回、同教授らは骨髄由来LR細胞と命名した細胞を同定し、体外培養・増殖法の確立を目指している。肝硬変モデルマウスにGFP標識骨髄細胞を投与して肝臓への生着を解析したところ、投与2日後に肝臓に生着したGFP陽性細胞の多くはCD45陽性の血球系細胞で占められていた。同教授は「今後さらに肝生着細胞の経時的解析を行い、また骨髄細胞を分画別に培養増殖した細胞をin vivoで投与して、目指す細胞分画を絞り込む予定だ」と述べた。

### 歯槽骨

#### 自己培養骨芽細胞様細胞による 歯槽骨再生法を開発

歯科インプラントは着実に普及してきているが、歯牙喪失後に歯槽骨吸収が進行し、インプラント埋入に十分な骨が残存していない例が多い。東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野の各務秀明特任准教授らは、重度の歯槽骨萎縮症に対する自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生の臨床研究を推進してきた。2004～09年の第I相試験で全8例を終了。上顎洞と歯槽堤への細胞移植後6か月で全例に骨再生が認められた。再生骨中に埋入したインプラント29本中27本(93%)で骨結合が得られ、その後の脱落および有害事象は認められていない。しかし、骨の再生速度に大きな個体差があることも判明しており、同特任准教授は「bFGFなどの導入により最適化された培養・分化誘導条件を用いることで、個体差の影響を最小限に抑制しようと考えており、現在、新たな臨床研究を計画している」と報告した。

## 昨年の中間報告で高い評価

### 橋渡し研究支援推進プログラムディレクター・猿田享男氏のコメント

2007年に始まったこの橋渡し研究支援推進プロジェクトは、昨年文部科学省への中間報告を行い、非常に高い評価を受けました。



猿田享男氏

そもそもわが国では、各大学や研究所が非常に質の高い最先端の医学研究を個別に行っていたが、それが論文を発表したり学会で発表する以外にはなかなか実用化されず、臨床の場に生かされてこなかった。と言うより、どうすれば最先端の研究を国民のために役立てることができるか、その方法が全く確立されてい

なかった。これではいけないということで橋渡し研究が始まったわけです。

橋渡し研究は、素晴らしい研究成果が出たらまず特許を申請する、さらにその基礎研究をどのようにヒトへの応用に結び付けるか、臨床研究の方法と臨床試験の組み方、プロトコルの評価方法、そしてそれらの成果を高度医療評価へとつなぐ準備をどうするか。さらに最終的には薬事法にのっとった保険収載までを、先端医療振興財団が指導させていただく。同財団は橋渡し研究の全国7拠点の1つであると同時に、支援機関でもあり、現橋渡し研究支援拠点サポート室の福島雅典氏(同財団臨床研究情報センター長兼務)が、橋渡し研究に先行してがんの拠点プ

ロジェクトで長い間努力されてきたことから、今回もサポート室長をお願いしたわけです。

#### 最終出口は保険収載

流れとしては、橋渡し研究の大半が最先端の研究ですから、まず高度医療評価会議での審査を受け、安全面・倫理面で問題がなければ先進医療会議に保険収載の申請を行います。これも以前は審査に相当な時間を要していましたが、現在は申請後3か月以内には必ず答を出すことになりました。この流れができたことから、最終出口の保険収載まではまだ時間を要しても、混合診療の形で患者さんに速やかに最先端医療を提供していく

ことができます。

このプログラムがスタートした際各拠点にお願いしたのは、5年間で基礎研究の成果を、各自が少なくとも2件ずつを治験の段階まで持っていただきたいということです。われわれも年間2回は各拠点を訪問し、基盤整備状況のチェックをさせていただきます。

現在、各拠点で支援するシーズは70以上にのぼっており、本プログラムが終了する2013年には各拠点から14のシーズが治験段階に至ることが確実になっています。重要なことは、この画期的なプログラムから生まれた全国の拠点を今後も大切に維持し、生物統計、特許、知財管理、臨床試験などの領域の専門家を各拠点で養成していく必要があるということです。