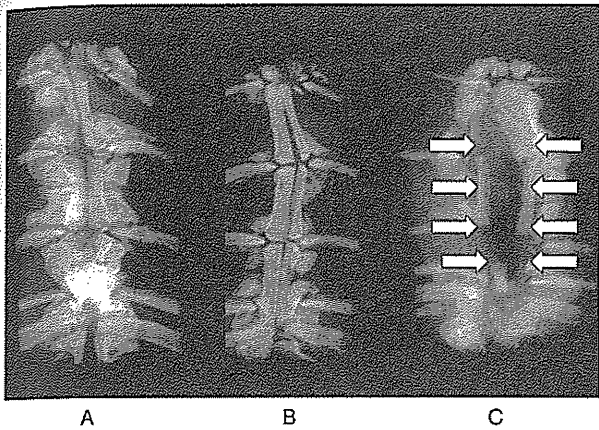


図② 糖尿病ラットの胸骨正中切開，両側内胸動脈剥離4週間後の胸骨X線写真(文献9より)



- A. bFGF治療群では著明な胸骨再生がみられる。
- B. 無治療群では胸骨治癒が遅延している。
- C. 胸骨感染による胸骨離開・破壊像(矢印)

界がある。腹腔内臓器の大網は豊富な血流をもち、また種々の増殖因子を放出することで知られている。われわれはウサギの鈍縁枝を結紮した急性<sup>10</sup>および慢性心筋梗塞モデル<sup>11</sup>を作製し、梗塞部にbFGF徐放化ゼラチンシートを塗布し、その上から有茎大網を胃大網動脈ごと梗塞部に巻きつけたところ、豊富な血管新生と胃大網動脈か

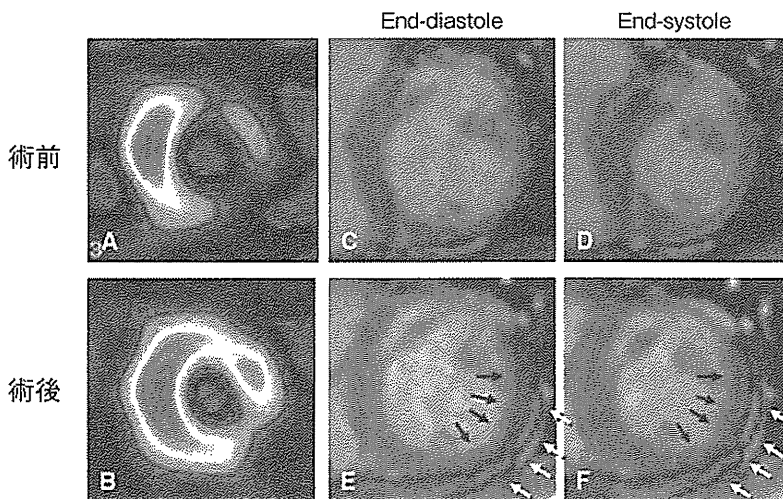
ら可視可能な側副血管を介して直接鈍縁枝に流入する血流を確認した。また大網からの複数のサイトカインの経時的協調作用が心機能の著明な改善に寄与していることを示した。

われわれはこの血行再建法を生物学的バイパス吻合(バイオCABG)と命名し、血行再建不可能なびまん性虚血領域をもつ患者に応用した<sup>10</sup>。bFGFは皮膚科領域で褥瘡治療薬として製造販売されているbFGFスプレー製剤(フィブラストスプレー<sup>®</sup>)を使用した。手術は通常のCABGに加えてバイオCABGを行った。術後血管造影では胃大網動脈から直接に流入する血流を確認し、さらにMRIによる局所心機能の改善と心筋シンチグラフィによる血流の改善を確認した(図③)。

(2) 重症下肢虚血

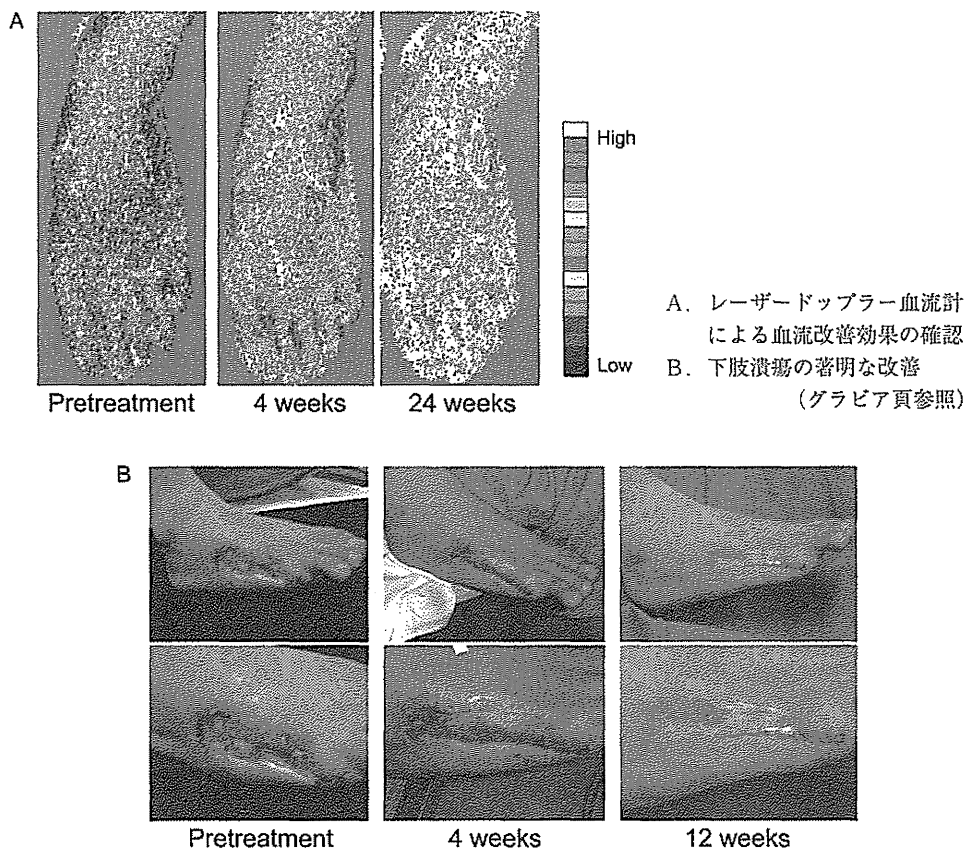
下肢動脈の閉塞による末梢性動脈疾患は、下肢の冷感・しびれや歩行距離の減少にて発症し、進行すると慢性疼痛や下肢潰瘍を合併する。カテーテル治療や外科的バイパス手術が適応となるが十分な効果が得られないこともあり、重症例では下肢切断となることも多く、患者のQOLに非常に影響する疾患である。われわれはウサギ大腿動脈を結紮し下肢虚血モデルを作製し、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル粒子の大腿部筋肉内注射を行ったところ、投与4週後に血流改善効果ならびに組織像でも有意な血管新生を認め<sup>13</sup>。

図③ バイオCABGによる血管新生(文献19より)



- A, B. タリウムSPECT (短軸像)。ストレス時の左室側壁～下壁の血流がバイオCABGにより改善している。
- C-F. シネMRIによる拡張末期および収縮末期像 (短軸像)。白矢印：bFGF徐放化シートと大網を塗布した部分(バイオCABG)。黒矢印：拡張期および収縮期ともに心筋壁厚が改善している。(グラビア頁参照)

表④ 重症下肢虚血に対する血管新生療法(文献20より)



さらに、その有用性を検証すべく閉塞性動脈硬化症 (ASO) 3名, バージャー病4名, 計7名の重症下肢虚血患者に対して第I-II相臨床試験を行った<sup>20)</sup>。bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル粒子200 $\mu$ gを腰椎麻酔下に重症下肢虚血患者の下腿を中心に40ヵ所筋肉内投与を行い(単回投与), 4週・24週後に臨床効果の評価を行った。投与時間はbFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの準備時間を含めて約1時間程度であった。7症例の経験では明らかな有害事象は認めず, 有効性評価としては, 潰瘍を有した6例中3例で潰瘍消失, 1例で縮小を認めた。また6分間歩行距離・疼痛スコアおよび経皮的酸素分圧 (TcO<sub>2</sub>)・Laser Doppler血流計での評価血流は4週後・24週後ともに有意に改善した(図④)。また, 局所効果の指標であるbFGFの血中濃度の有意な上昇も認めなかったことから, この手法が優れたDDSであることが示唆された。

#### IV. 薬事承認・保険診療化に向けて

以上の試みにより, bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの有効性が示唆されたが, 製剤の市販化・薬事承認までにはまだ多くのハードルが存在するのも事実である。市販化をめざすためには治験が必要であり, 治験には技術的・資金的にも企業との連携が不可欠であるが, 相応の臨床実績および有効性のデータがなければ企業も手を出しにくく, 一朝一夕に契約合意に至ることは現実には困難である。

そこでわれわれは厚生労働省の「第三項先進医療(高度医療評価制度)」に着目した。薬事法承認が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については, 現時点では原則として保険との併用が認められていない。そこで高度医療評価制度は, これらの医療技術のうち一定の要件下に行われるものについて保険診療との併用を認め, 薬事法による申請などにつながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的

として2008年4月に創設された。

今回、前述の重症下肢虚血患者に対する第I-II相臨床試験をさらに進め、bFGF（フィブラスプレー®）の効能外使用を含む高度医療評価制度の下で、保険医療に向けた臨床試験を開始した。対象患者は先行試験同様に重症下肢虚血のASOおよびバージャー病患者で、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの安全性および有効性を評価することを目的としている。

また今回の高度医療では、将来実施する予定の治療を勘案し、ゼラチンハイドロゲルの製造を「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」に準じて調製を行っている。治験薬GMPとはgood manufacturing practiceの略で、医薬品や医療用具、食品などの安全性を含む品質保証の手段として、工場などの製造設備（ハード）およびその品質管理・製造管理（ソフト）についての基準であり、臨床治験に使用する薬剤は、治験薬GMP基準を満たしていることが要求される。今回の試験では京都大学薬剤部にGMP基準に則った特殊無菌製剤室を設置し、製造の手順書および記録書の整備、無菌試験や安定性試験などの品質管理項目を設定し、安全で高品質な試験薬を製造している。高度医療評価制度下での新規臨床研究はすでに患者登録が終了しており、2012年内に結果を報告予定である。

## ● おわりに ●

再生医療の先駆けとして脚光を浴びた血管新生療法であるが、残念ながら製品化・保険診療化されたものは現時点では存在しない。血管新生療法には様々なアプローチがあるが、組織再生や臓器再生と比較して血管新生というシンプルな現象を誘導するには、同等の効果が得られるなら細胞移植や遺伝子治療よりも安全・簡便かつ低コストと考えられるゼラチンハイドロゲルのようなDDSがより臨床応用に近いと思われる。

今後は臨床での応用を視野に入れ、各疾患の適切な増殖因子の選択・至適投与量・徐放期間・投与方法の検証を重ね、また臨床効果の標準的評価法を確立する必要がある。さらに医薬品としての承認に至るには企業との提携が不可欠であり、企業参加を促すためにも、高度医療評価制度などの制度を最大限に活用した実績作りと、科研費などのナショナルグラントなどを獲得することにより、その手法の先進性・有望性を公的に示すことも産学連携の強化につながると思われる。今後は安全性に最大限配慮しつつもなるべく早期の臨床応用をめざすことが、難治性疾患に苦しむ多くの患者の方々の救済に必要不可欠と考える。従来遺伝子治療・細胞移植治療に加えて、このゼラチンハイドロゲルでのDDSが今後の再生医療の一領域として発展していくことを願っている。

## 参考文献

- 1) Epstein SE, Fuchs S, et al : Cardiovasc Res 49, 532-542, 2001.
- 2) Simons M, Bonow RO, et al : Circulation 102, E73-86, 2000.
- 3) Tabata Y, Hijikata S, et al : J Control Release 31, 189-199, 1994.
- 4) Nakajima H, Sakakibara Y, et al : J Artif Organs 7, 58-61, 2004.
- 5) Sakakibara Y, Tambara K, et al : Eur J Cardiothorac Surg 24, 105-111, 2003. discussion 112.
- 6) Ueyama K, Bing G, et al : J Thorac Cardiovasc Surg 127, 1608-1615, 2004.
- 7) Takaba K, Jiang C, et al : J Thorac Cardiovasc Surg 132, 891-899, 2006.
- 8) Sakakibara Y, Nishimura K, et al : J Thorac Cardiovasc Surg 124, 50-56, 2002.
- 9) Iwakura A, Tabata Y, et al : Circulation 104(12 Suppl 1), 1325-329, 2001.
- 10) Kanematsu A, Marui A, et al : J Control Release 99, 281-292, 2004.
- 11) Marui A, Kanematsu A, et al : J Vasc Surg 41, 82-90, 2005.
- 12) Hirose K, Fujita M, et al : Circ J 70, 1190-1194, 2006.
- 13) Doi K, Ikeda T, et al : Heart Vessels 22, 104-108, 2007.
- 14) Arai Y, Fujita M, et al : Circ J 71, 412-417, 2007.
- 15) Bir SC, Esaki J, et al : J Vasc Surg 50, 870-879, 2009.
- 16) Bir SC, Esaki J, et al : J Vasc Res 48, 195-205, 2010.
- 17) Hirose K, Marui A, et al : J Thorac Cardiovasc Surg 136, 1250-1256, 2008.
- 18) Hirose K, Marui A, et al : J Vasc Surg 44, 377-382, 2006.
- 19) Marui A, Komeda M, et al : J Thorac Cardiovasc Surg 138, 775-777, 2009.
- 20) Marui A, Tabata Y, et al : Circ J 71, 1181-1186, 2007.

## ●丸井 晃

1994年 京都大学医学部卒業

2005年 同大学院医学研究科博士課程修了

同医学部附属病院心臓血管外科助教

2009年 同医学部附属病院探索医療センター准教授

