

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(早期・探索的臨床試験分野)

脳／心血管領域における

アンメットニーズに対応する創薬研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤 芳 樹

平成26(2014)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

脳/心血管領域におけるアンメットニーズに対応する創薬研究

澤 芳樹・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

II. 分担研究報告

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発
玉井 克人・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用
中神 啓徳・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
(資料) 大阪大学プレスリリース (研究成果: 難治性皮膚潰瘍資料薬開発を目指した
新規ペプチドの最適化-早期探索臨床拠点事業での医師主導治験に向けた
取組-
新聞記事切抜 (3/28日本経済新聞夕刊、3/29毎日新聞朝刊)

3. 左室補助人工心臓 (LVAD) を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明と
アフエレーシス治療の確立
澤 芳樹 ・ 吉岡 大輔・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
(資料) UMIN CTR 臨床試験登録情報

4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発
南野 哲男 ・ 松崎 高志・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17

5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア (ONO-1301MS) 製剤の重症心不全への適応
宮川 繁・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

6. 慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発
澤 芳樹・宮川 繁・森下 竜一・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告

総括研究報告書

脳／心血管領域におけるアンメットニーズに対応する創薬研究

研究代表者 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授

[研究要旨]

大阪大学は、早期・探索的臨床試験拠点整備事業においては世界的にも急務とされる脳・心血管領域におけるアンメットニーズに対応するため、総合大学として薬学系/工学系等の研究科はもとより、(独)医薬基盤研究所や北里大学等他大学、製薬メーカー各社との連携により、シーズ探索から臨床応用への共同開発や橋渡し研究を行う創薬基盤を形成することを目的としている。本研究事業は、拠点整備事業の基盤を元に下記6つの重点シーズについて早期の臨床試験実施を目指す。

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発
2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用
3. 左室補助人工心臓（LVAD）を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立
4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発
5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア（ONO-1301MS）製剤の重症心不全への適応
6. 慢性心不全治療薬としての HGF プラスミドの開発

本研究事業のシーズは、いずれもアカデミア発のシーズをアカデミア主導で臨床試験まで目指すものであり、基礎的研究成果の社会還元にもけた一層の加速ならびに国際競争力の強化に資するものである。

[研究分担者]

松村 泰志	大阪大学大学院医学系研究科・教授
名井 陽	大阪大学医学部附属病院・准教授
玉井 克人	大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座教授
中神 啓徳	大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所・寄附講座教授
宮川 繁	大阪大学大学院医学系研究科・講師
南野 哲男	大阪大学大学院医学系研究科・講師
平田 雅之	大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授(常勤)
前田 和久	大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座准教授
大藪 惠一	大阪大学大学院医学系研究科・教授
高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所・教授
山下 俊英	大阪大学大学院医学系研究科・教授
齋藤 洋一	大阪大学産学連携本部・特任教授(常勤)
齋藤充弘	大阪大学医学部附属病院・講師
赤澤 宏	大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授(常勤)

森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座教授

Yao Xiang 大阪大学医学部附属病院・特任教授
Jing (常勤)

A. 研究目的

大阪大学は、早期・探索的臨床試験拠点整備事業においては世界的にも急務とされる脳・心血管領域におけるアンメットニーズに対応するため、総合大学として薬学系/工学系等の研究科はもとより、(独)医薬基盤研究所や北里大学等他大学、製薬メーカー各社との連携により、シーズ探索から臨床応用への共同開発や橋渡し研究を行う創薬基盤を形成することを目的としている。本研究事業は、拠点整備事業の基盤を元に下記6つの重点シーズについて早期の臨床試験実施を目指す。

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍

生体内損傷組織が放出する high mobility group box1 (HMGB1) が、抹消循環を介して骨髄間葉系幹細胞を損傷組織に集積させて組織再生を誘導しているという我々が発見した新たな生体内組織再生誘導メカニズムを基盤として、HMGB1の骨髄間葉系幹細胞遊走活性ドメインペプチドを用いた抹消循環不全性皮膚潰瘍治療薬の開発を行う。

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

大阪大学で同定した新規ペプチドAG30から、血管新生作用と抗菌活性を併せ持つ新規ペプチド (SR-0379) を作成した。このSR-0379を用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発を行う。

3. 左室補助人工心臓 (LVAD) を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

LVAD (Left Ventricular Assist Device/左室補助人工心臓) を装着した患者を対象に重症心不全治療の新たな選択肢としてトリプトファンをリガンドとするアフエレーシス治療を行い、心移植までの待機期間のリスク軽減、患者のQOL (Quality of Life/生活の質) の向上を図ることを目的とする。

4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

心筋梗塞は過去20年間で発症数が2倍にも増加しており梗塞後の心不全の進展を抑制する治療法開発が強く望まれている。我々が世界に先駆けて見出した、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積しリポソームに封入された保護薬の薬効増強と副作用軽減する技術を用い、リポソーム製剤の新規心筋梗塞治療薬を開発することを目的とする。

5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア (ONO-1301MS) 製剤の重症心不全への適応

重症心不全患者に対して従来的人工心臓、心臓移植療法や長期培養を必要とする自己細胞移植療法にかかって治療効果が高く、細胞培養が不要な低分子合成化合物 (ONO-1301MS) を製剤化し心臓に直接投与することにより汎用性が高く、緊急使用も可能な心血管・心筋再生療法剤を開発することを目的とする。

6. 慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発

国内で発見されたHGF (肝細胞増殖因子/hepatocyte growth factor) プラスミドは、各種の心不全モデル動物に対して抗線維化作用、心筋細胞に対する抗アポトーシス作用、血管新生作用による心機能改善

効果が認められている。年々増加する慢性心不全を対象に、開胸下HGFプラスミドを心筋に直接注入投与するHGF補充療法を確立し重症心不全患者の救命およびQOLの向上を図る。

B. 研究方法

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発

同定した HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞遊走活性ドメイン構造を基に、シュシュのペプチドをデザインし、骨髄間葉系幹細胞の血中動員活性を評価し、最終開発候補ペプチドの選定を行うとともに、医師主導治験 Phase I 開始に必要な非臨床試験内容について検討する。

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

血管新生作用と抗菌活性を併せ持つ新規ペプチドを用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発を行う。大阪大学で同定された新規抗菌ペプチド (AG30) から、治験に向けた改良ペプチド (SR-0379) の作成、薬効薬理試験、薬物動態試験、非臨床試験 (GLP) を順次進める。また、治験薬GMPでの原薬合成・製剤化の準備を進め、今後健康人での皮膚刺激性試験 (パッチテスト)、皮膚潰瘍患者でのフェーズI試験などを計画している。

3. 左室補助人工心臓 (LVAD) を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

試験機器である選択式血漿成分吸着器「AMT-0902-1 (製品名: イムソーバTR、旭化成クラレメディカル (株))」を用いて、我々は症例が増えつつあるLVAD装着者のみに対象をしばって臨床研究を行い、データを測定・集積する。

4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減することを世界に先駆けて見出した。本技術を用い、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム製剤による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。そこで本研究では、リポソーム製剤を新規心筋梗塞治療薬として開発する。

5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア (ONO-1301MS) 製剤の重症心不全への適応

ONO-1301MS剤心臓局所投与における各種重症心

不全モデルで薬効薬理試験を実施し、有効性を確認している。

1) マウス左冠動脈結紮心筋梗塞モデルに対し、梗塞心筋周囲にONO-1301MS（4週間徐放剤）を直接筋注射し、その効果を検討した。

2) アメロイドコンストリクターをブタ心臓左回旋枝（LCx）の根部に埋め込み、4週間後にONO-1301MS剤（4週間徐放剤）およびONO-1301を含まないMS剤を虚血周辺部の心筋内に投与し、2群間比較を行った。

3) ONO-1301MS（3週間徐放剤）を用いて、イヌ高速ペーシング（拡張型心筋症）モデルで誘発された拡張型心筋症モデルに対する心機能改善効果の検討を行った。

4) 心筋梗塞マウスへのONO-1301MS（4週間徐放剤）心臓貼付の治療効果に関して、骨髄由来細胞の影響について検討した。

5) δ -筋グリカン欠損自然発症拡張型心筋症モデルであるJ2N-Kハムスターに、ONO-1301MS（4週間徐放剤）をアテロコラーゲン膜に浸透させたシートを心臓に直接貼付投与群、ONO-1301を含まないMS剤群、および正常群にて比較を行った。

6) ミニブタ陈旧性心筋梗塞（OMI）モデルを用いて、ONO-1301MS（4週間徐放剤）心臓貼付投与での心機能改善効果を示す最小有効投与量を検討した。

6. 慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発

国内で発見されたHGF（肝細胞増殖因子/hepatocyte growth factor:HGF）は、プラスミドDNAの導入により各種の心不全モデル動物に対して、抗線維化作用、心筋細胞に対する抗アポトーシス作用、血管新生作用による心機能改善効果が認められている。我々は、開胸下でHGFプラスミドを心筋へ直接注入投与する医師主導治験を計画する。

（倫理面への配慮）

基礎的研究において、遺伝子改変動物、プラスミドDNAあるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・告示・通知に基づき研究を実施した。

動物操作に当たっては、本学の動物実験規定に従って行なった。

C. 研究結果

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発

平成25年度は、HMGB1の骨髄間葉系幹細胞血中動員活性ドメインペプチドのアミノ酸配列を基にして種々の候補ペプチドを化学合成し、骨髄間葉系幹細胞血中動員活性を指標にして候補ペプチドの絞り込みを進め、最終開発候補ペプチドの選定を終了した。また平成26年度における医師主導治験 phase I 開始に必要な非臨床試験項目の内容を検討し、非臨床安全性試験の実施項目を決定した。さらに、非臨床安全性試験およびPhase I 試験開始に用いるペプチド大量合成を依頼するCROの選定を進め、パイロット合成を進めた。

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

SR-0379の測定系を確立し、薬物動態試験を行った。血中半減期は4.8分であり、血中および皮下投与下での薬物動態を調べた。PMDAに薬事相談および対面助言を行って、非臨床試験の充足性を確認し、必要な非臨床試験として、ラット4週反復毒性試験、ウサギでの眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、モルモットでの感作性試験、ラットでの安全性薬理試験（呼吸系・中枢系）を行った。CMCとして原薬合成の予備検討（規格値の決定など）、製剤化の予備検討（安定性試験、容器の決定など）を行った。

3. 左室補助人工心臓（LVAD）を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

平成25年度は学内の「治験外臨床研究医学系研究科医学倫理委員会」にての承認を得て、3例の集積を目標に平成25年8月より臨床研究を開始した。3症例にアフエレーシスを実施し、現在まで医療機器と因果関係がある重篤な有害事象は認めていない。現在最後の症例のアフエレーシス後のフォローアップ期間中である。

4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

製剤では心筋梗塞サイズ縮小効果はないが、リポソーム製剤で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。GMPリポソーム製剤の組成・製造については、PMDA相談を反映し、市販リポソーム製剤ドキシルと同様の組成で、ロット間の均一性を担保しつつ製造

している。

5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア（ONO-1301MS）製剤の重症心不全への適応

低分子合成化合物であるオキシム誘導体の徐放性製剤（ONO-1301MS）を、心臓に直接投与（心筋内投与および心臓表面に貼付）することにより、各種内因性修復因子（HGF、VEGF、SDF-1、HMGB1等）が産生促進される。その結果、骨髄細胞から梗塞部へ修復細胞が誘導されることにより、心機能の改善等に有効性があることを、各種重症心不全（虚血性心筋症および拡張型心筋症）モデルにおいて確認した。また、臨床予定投与ルート（ゼラチンシートにONO-1301MSを吸収させ心臓梗塞部に貼付）での、ブタ虚血心筋症（OMI）モデルにおける最小有効投与量性を確認した後、PMDA 対面助言にて追加非臨床試験項目・内容を決定した。現在追加非臨床試験を実施しており、平成26年3QにPMDA 対面助言にて医師主導治験プロトコルを決定し、平成26年度内にFirst in human試験を開始する予定である。

6. 慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発

PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施して、遺伝子治療の確認申請制度廃止後の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成25年7月1日薬食審査発0701第4号別添）の指針に規定された品質及び安全性に係る基本的な技術要件を満たす事を確認した。また実施計画書の内容に関してもPMDAからの助言を受け、虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全を対象としてHGFプラスミドの臨床での安全性の確認を目標に医師主導治験の準備を進めることとした。各種書類の準備を進め、臨床試験デザインの詳細について検討をしながら、本事業期間中の平成26年度内の医師主導治験の開始に向け、体制を整備中である。

D. 考察

本研究事業のシーズは、いずれもアカデミア発のシーズをアカデミア主導で臨床試験まで目指すものであり、基礎的研究成果の社会還元に向けた一層の加速ならびに国際競争力の強化に資するものである。

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発

現在開発を進めている最終開発候補化合物は化学合成HMGB1断片ペプチドであり、HMGB1タンパクと比較して血中での安定性は極めて低く、現在進めつつある探索的安定性試験ではラット静脈内投与数分後に検出感度以下まで消失する。また、これまで実施した非臨床薬効薬理試験では推定投与用量の50倍量を投与しても毒性は得られていない。

以上の事実から、HMGB1ペプチドの安全性は極めて高いと予想される。

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

医師主導治験として、自ら開発した化合物を原薬・製剤化から取り組んでおり、治験薬GMPの体制作り・ドキュメント整理などから実施してきたが、今年度ではほぼ予備検討を終了することができた。非臨床試験において、全身毒性は認めず、刺激性試験も陰性であったが、感作性試験（アジュバントと同時に投与したモルモットの感作性試験）でのみ陽性を認めたため、今後の臨床試験で注意して進める必要がある。

3. 左室補助人工心臓（LVAD）を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

心抑制性心筋自己抗体を測定し、陽性を示す症例の中で同意の得られた3症例に、選択式血漿成分吸着器「AMT-0902-1（製品名：イムソーバTR）」によるアフエレーシス治療の臨床研究を安全に行うことができた。

4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

基礎的検討では、リポソーム製剤の用量設定、濃度測定の実験系構築、薬理薬効試験、薬物動態試験をおこなった。また、リポソーム製剤のGMP院内製造に向け、1）GMP基準受け入れ態勢の構築と手順書の作成、2）阪大病院薬剤部にGMP基準対応リポソーム製造機を設置した。

5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア（ONO-1301MS）製剤の重症心不全への適応

本製剤（ONO-1301MS）は細胞から多種の体内再生因子を持続的に誘導するため、細胞治療の持つ有意性と薬物治療の利便性を同時に併せ持つ、理想的な心不全治療薬剤となる。本製剤は、心移植に代わり重症心不全患者を救済することが可能となり、医療経済へも貢献し、わが国発の基礎的研究成果の社会還元に向けた一層の加速ならびに国際競争力の強化に資するものである。

臨床投与予定ルート（ゼラチンシートにONO-1301MSを吸収させ心臓梗塞部に貼付）におけるブタ虚血性心筋症モデルでの有効性薬理試験は、現在実施中である。

6. 慢性心不全治療薬としての HGF プラスミドの開発

平成25年度は、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保の体制の整備を終了した。また、臨床試験デザインを検討し実施計画書を作成した。医師主導治験に必要な各種手順書、試験薬概要書、患者説明文書等を作成し、IRB申請に必要な準備を開始した。

E. 結論

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発

骨髄間葉系幹細胞血中動員活性医薬品開発のためのHMGB1ペプチド最終候補化合物選定を終え、非臨床薬効薬理試験により得られた推定ヒト投与量を基にした非臨床安全性試験プロトコール内容を確定した。

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

非臨床試験を概ね終了した。SRペプチドを合成し難治性皮膚潰瘍治療の治験に向けた非臨床試験を進め、今後は治験薬製造と臨床試験を実施予定である。

3. 左室補助人工心臓（LVAD）を装着した拡張型心筋症に対する液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

DCM患者に対しFIHを実施し、心抑制性心筋抗体との関連も検討する予定である。

4. ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

リポソーム製剤の基礎的検討と、阪大病院薬剤部無菌製剤室に設置するGMP基準対応無菌リポソーム製造装置インフラ整備を中心に行った。27年度に、医師主導治験の準備完了を目指す。

5. オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア（ONO-1301MS）製剤の重症心不全への適応

非臨床のデータ集積を積極的に実施した。有効性薬理試験結果から、臨床試験開始に必要な非臨床試験項目を決定してゆく。平成26年度にFirst in human試験を開始する予定である。

6. 慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発

平成26年度内の医師主導治験の開始に向け、体制

を整備中である。

F. 健康危険情報

特になし

Ⅱ. 分担研究報告

骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を用いた末梢循環不全に伴う難治性皮膚潰瘍治療薬開発

研究分担者 玉井 克人 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授

【研究要旨】

損傷組織が放出する high mobility group box 1 (HMGB1) が、末梢循環を介して骨髄間葉系幹細胞を損傷組織に集積させて組織再生を誘導しているという、我々が見いだした新たな生体内組織再生誘導メカニズムを基盤として、HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞遊走活性ドメインペプチドを用いた末梢循環不全性皮膚潰瘍治療薬開発を進めている。平成 25 年度は、HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞血中動員活性ドメインペプチドの最適化を終了し、医師主導治験実施に必要な非臨床安全性試験プロトコル内容を確定した。

A. 研究目的

我々は、生体内損傷組織から放出される HMGB1 が骨髄間葉系幹細胞を刺激して血中動員し、損傷部位に集積させて組織再生を誘導していることを世界で初めて明らかにした。この活性を利用して HMGB1 を創薬化することにより、損傷組織に間葉系幹細胞を集積させて、局所の炎症・瘢痕形成を抑制し、さらに間葉系幹細胞の持つ再生誘導効果により機能的組織再生を誘導することが可能になると期待される。

昨年度までに我々は HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞血中動員活性ドメインを同定し、そのドメインを含む化学合成ペプチドの種々のアミノ酸欠失変異体、置換変異体、修飾変異体を作製し、それらの骨髄間葉系幹細胞血中動員活性を比較検討した。平成 25 年度は、これらの研究成果を基にして最終候補化合物を決定するとともに、非臨床安全性試験内容の確定作業を進めた。

B. 研究方法

HMGB1 ペプチド医薬の最適化作業により選定された候補化合物について、間葉系幹細胞培養株 ST2 を用いた遊走活性試験およびマウス血中投与による間葉系幹細胞血中動員活性試験を実施した。これら実験で得られた容量-薬効相関を基にしてヒト投与量を概算し、その数値を基に医師主導治験 Phase I 試験開始に必要な非臨床安全性試験プロトコルを作成した。

1) 間葉系幹細胞株 ST2 を用いた遊走活性試験：遊走活性を評価する目的で作成された培養チャンバー

(中央に着脱式プラスチック製隔壁のある培養皿)内に ST2 細胞を播種・培養し、サブコンフルエント状態で中央隔壁を脱着して帯状の無細胞ゾーンを作成、同時に評価化合物 (HMGB1 ペプチド) または溶媒 (PBS) コントロールを添加して、以後経時的に ST2 の無細胞ゾーンへの遊走程度を比較評価した。

2) 間葉系幹細胞血中動員試験：評価化合物 (HMGB1 ペプチド) および溶媒コントロール (生理食塩水) を PDGFR α プロモーター/EGFP ノックインマウス尾静脈より投与し、種々の時間経過で末梢血を採血したのち、間葉系幹細胞マーカーである PDGFR α の発現 (EGFP 蛍光) 指標にして骨髄間葉系幹細胞の血中動員活性を、フローサイトメトリーを用いて評価した。

3) 非臨床安全性試験プロトコル作成：1) 2) で得られた用量-薬効相関データを外挿してヒト投与量を決定し、医師主導治験 Phase I 試験開始に必要な非臨床安全性試験プロトコルを決定した。

(倫理面への配慮)

施行した動物実験は、大阪大学の動物実験に関する倫理委員会より承認を得て、その倫理規定に基づいて施行した。

C. 研究結果

1) 間葉系幹細胞株 ST2 を用いた遊走活性試験：HMGB1 ペプチド添加群は、濃度依存性に間葉系幹細胞株 ST2 の遊走を活性化した。最大活性に必要な濃度は 10 μ M であった。ペプチド塩の種類 (TFA 塩、酢酸塩、塩酸塩) で活性に大きな違いは認めなかった。

2) 間葉系幹細胞血中動員試験：HMGB1ペプチドを種々の用量でPDGFR α プロモーター/EGFPノックインマウス尾静脈より投与し、12時間後の血中EGFP陽性細胞（PDGFR α 陽性間葉系幹細胞）数をコントロール（溶媒投与群）と比較した結果、ペプチド投与群で有意に間葉系幹細胞が増加した。最少有効用量は10 μ g/bodyであった。

3) 非臨床安全性試験プロトコール作成：上記の試験で得られた用量-活性相関を基に、薬効の得られるHMGB1ペプチドのヒト投与量を500 μ g/kgと設定し、Phase I試験申請に必要な非臨床安全性試験を計画した。具体的には遺伝毒性試験、安全性薬理試験、一般毒性試験それぞれについて、試験プロトコール、動物種、投与量、投与回数、投与期間を決定した。平成26年度12月までにすべての試験を終了し、Phase I医師主導治験を申請する予定である。

D. 考察

平成25年度の研究により、HMGB1の骨髄間葉系幹細胞血中動員活性医薬開発のための最終候補化合物が確定し、マウスを基にした非臨床薬理試験（間葉系幹細胞血中動員活性試験）結果から推定したヒト投与量を基にした非臨床安全性試験内容が確定した。

HMGB1は生体内のすべての細胞が産生しているクロマチン制御蛋白であり、健常人でも通常5~10ng/ml濃度で血中に存在している。一方、末梢組織に大量壊死が生じる病態では壊死組織から大量のHMGB1が血中に放出され、その血中濃度は100ng/ml以上の濃度で維持される（たとえば大量皮膚壊死を伴う皮膚疾患では重症薬疹、表皮水疱症などでHMGB1の血中濃度が極めて高値となる）が、これらの疾患において心血管系、呼吸系、肝臓、腎臓などに対するHMGB1毒性を疑わせる根拠は無い。これらの事実は、HMGB1蛋白それ自体には毒性が無いことを示している。さらに、現在開発を進めている最終開発候補化合物は化学合成HMGB1断片ペプチドであり、HMGB1タンパクと比較して血中での安定性は極めて低く、現在進めつつある探索的安定性試験ではラット静脈内投与数分後に検出感度以下まで消失する。また、これまで実施した非臨床薬効薬理試験では推定投与量の50倍量を投与しても毒性は得られていない。

以上の事実から、HMGB1ペプチドの安全性は極めて高いと予想される。平成26年度に実施する非臨床安全性試験により予想通りの高い安全性が証明され次

第、PMDAの機構相談を実施し、平成27年には医師主導Phase I試験を開始する予定である。

E. 結論

骨髄間葉系幹細胞血中動員活性医薬開発のためのHMGB1ペプチド最終候補化合物選定を終え、非臨床薬効薬理試験により得られた推定ヒト投与量を基にした非臨床安全性試験プロトコール内容を確定した。

F 研究発表

論文発表

1. Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. *Mallotus philippinensis bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice.* *Phytomedicine.* 2014. 21(3). 247-253, pii: S0944-7113(13)00360-7. doi: 10.1016/j.phymed.2013.09.003.
2. Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I. *Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes.* *PLoS One.* 2013 Oct 3;8(10):e76416. doi: 10.1371/journal.pone.0076416.

学会発表

1. Katsuto Tamai, *In vivo mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells accelerates regeneration of tissue injury.* *International Symposium of Anatomical Science for Advance in Healgh and Clinical Therapy*, 2013.Aug.27-28, Sendai.
2. 玉井克人, *皮膚と骨髄のクロストーク：間葉系幹細胞の体内移動メカニズム解明と治療への応用.* 第41回日本臨床免疫学会総会 6学会合同シンポジウム：トランスレーショナル研究と新規治療. 2013.11.-28, 山口

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

1. 名称：
組織再生を誘導するためのペプチドとその利用
PCT 出願番号：PCT/JP2012/059113
国際出願日：平成 24 年 4 月 3 日

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, <u>Tamai K</u> , Kaneda Y, Maeda A.	Mallotus philippinensis bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice.	Phytomedicine.	21 (3)	247-253	2014
Umegaki-Arao N, <u>Tamai K</u> , Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I.	Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes.	PLoS One.	8(10)	e76416	2013

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
玉井克人	表皮水疱症に対する再生医療の現状と未来	天谷雅行	皮膚科臨床アセット:19巻、水疱性皮膚疾患	中山書店	東京	2014	196-201
玉井克人	表皮水疱症の再生医療	宮地良樹	WHAT'S NEW in 皮膚科学	メディカルレビュー社	東京	2014	26-27

血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

研究分担者 中神 啓徳
大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・
福井大学連合小児発達学研究所 寄附講座教授

[研究要旨]

血管新生作用と抗菌活性を併せ持つ新規ペプチドを用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発を行う。大阪大学で同定した新規抗菌ペプチド AG30/5C を血清で処理させたのちの分解産物を MALDI-TOF/MS を用いて測定した結果から、この分解産物の中の 20 個のアミノ酸の一部のアミノ酸を D 体で置換した新規ペプチド (SR-0379) を作成した。構造上はアルファヘリックス構造を呈し、緑膿菌・黄色ブドウ球菌・真菌に対する抗菌活性を有し、血管内皮培養細胞での管腔構造形成や線維芽細胞の増速を促進する作用を有していた。SR-0379 の薬理薬効試験では、ラットの皮膚損傷モデルにおいて創修復作用の促進を認めた。SR-0379 の測定系を確立し、薬物動態試験を実施した。非臨床試験として、ラット 4 週反復毒性試験、ウサギでの眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、モルモットでの感作性試験、ラットでの安全性薬理試験（呼吸・中枢系）を行った。原薬合成・製剤化の予備検討を行い、次年度から治験薬合成および臨床試験（フェーズ I）を開始する予定である。

A. 研究目的

血管新生作用と抗菌活性を併せ持つ新規ペプチドを用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発

B. 研究方法

SRペプチドの非臨床試験として、薬物動態試験、毒性試験、刺激性・感作性試験、安全性薬理試験を行い、次年度の健康人を用いたパッチテストの準備を行った。

LC-MS/MSを用いたMRM (Multiple Reaction Monitoring)でのSRペプチドの測定法を用いて、静脈内投与あるいは皮下投与下でのラット血漿中のSR-0379濃度測定を行った。

治験薬GMPを想定した原薬合成および製剤化の予備検討を行った。

また、SRペプチドの作用メカニズムの解析として、ヒト皮膚培養線維芽細胞を用いて細胞内情報伝達系を解析・検討した。

（倫理面への配慮）

1) 本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施した。

・「動物の愛護および管理に関する法律」（昭和 48

年法律第 105 号）

・「研究機関などにおける動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年度厚生労働省告示第 71 号）

また本研究の動物実験は、その動物実験プロトコールが大阪大学大学院医学系研究科で承認後に施行されている。

2) 臨床研究計画は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第 21 号、平成 9 年 3 月 26 日、一部改正 厚生労働省令第 114 号 平成 20 年 6 月 13 日）、医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイドライン平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号医薬安全局審査管理課長通知（改正平成 22 年 2 月 19 日 0219 号第 4 号）を順守して進める。

C. 研究結果

薬物動態試験ではLC/MS/MSを用いたペプチドの測定法を確立し、1 ng/mlからの微量測定可能な検出系を確立した。ラットにSR-0379を200 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した際、血漿中消失半減期は4.8分であった。また、1mg/kg以上

の投与量で皮下投与した際の薬物動態を調べたところ、投与後30分後にはほぼ血中濃度が検出限界以下まで減少していることが分かった。

非臨床試験においては、ラット4週毒性試験で全身毒性を認めず、安全性薬理試験（呼吸・中枢系）でも異常なく、ウサギ皮膚刺激性試験でも陰性であった。モルモット感作生試験においてのみ、陽性所見を認めた。

予備検討として、原薬の規格値の決定、製剤化の安定性試験などを行い、製品標準書を作成した。容器としてスプレー製剤を予定し予備安定性試験では室温・冷蔵では安定であり光刺激に対しても安定であった。

SRペプチドはヒト皮膚培養線維芽細胞の増殖活性を有し、その細胞内情報伝達系の解析ではphosphoinositide 3-kinase/Akt/mTOR経路が活性化されていることを見出した。

次年度の健康人でのパッチテストの準備として、手順書の確認と実施計画書、症例報告書、患者説明文書の作成を行った。

D. 考察

SR-0379は皮膚潰瘍治療薬として外用剤として開発を行っており、これまでの試験で薬効試験での有用性と薬物動態試験で局所治療薬としての特性を見出している。非臨床試験において、全身毒性は認めず、刺激性試験も陰性であったが、感作性試験（アジュバントと同時に投与したモルモットの感作性試験）でのみ陽性を認めたため、今後の臨床試験で注意して進める必要がある。今後は健康人でのパッチテストを行った後に、患者での試験を予定している。

E. 結論

治験に向けた治療用ペプチドとして20個のアミノ酸からなる新規ペプチド、SRペプチドを合成し難治性皮膚潰瘍治療の治験に向けた非臨床試験を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tomioka H, Nakagami H, Tenma A, Saito Y, Kaga T, Kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y,

Morishita R. Novel Anti-Microbial peptide, SR-0379, Accelerates Wound Healing via the PI3 Kinase/Akt/mTOR Pathway. PLOS ONE 2014. Mar 27

2. 学会発表

中神 啓徳「Clinical Application of Novel Angiogenic Peptide for Severe Ischemic Ulcer; from Discovery to Drug Development from Academia」第78回日本循環器学会学術集会、2014.3.23、東京<シンポジウム>

3. 新聞報道

「傷治し感染を抑える化合物を開発、大阪大、皮膚潰瘍に。」2014.3.28. 毎日新聞、中日新聞、西日本新聞、大分合同新聞他

G. 知的財産権の出願・登録状況

新規知財特になし。

すでに取得済の特許

1. 名称：血管新生誘導剤及びそれに用いられるポリペプチド

出願番号：特願 2007-29945

出願日：平成19年2月9日

PCT JP2008/052022

発明者：中神啓徳、西川智之、金田安史、森下竜一、前田明人、田村奈緒

2. 名称：新規ポリペプチドおよびそれを有効成分として含有する抗菌剤

出願番号：特願 2007-29920

出願日：平成19年2月9日

PCT JP2008/052020

発明者：中神啓徳、西川智之、金田安史、朝野和典、前田明人、田村奈緒

出願人：大阪大学およびジェノメディア（株）

3. 名称：血管内皮細胞増殖促進遺伝子

出願番号：特願2004-081688

出願日：平成16年3月19日、

PCT/JP2005/004832

発明者：西川智之、中神啓徳、金田安史

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomioka H, <u>Nakagami H</u> , Tenma A, Saito Y, Kaga T, kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y, Morishita R.	Novel Anti-Microbial peptide, SR-0379, Accelerates Wound Healing via the PI3 Kinase/Akt/mTOR Pathway.	PLOS ONE (Public Library of Science, PLOS)	Vol. 9 Issue 3 e92597	1-11 (e92597)	2014

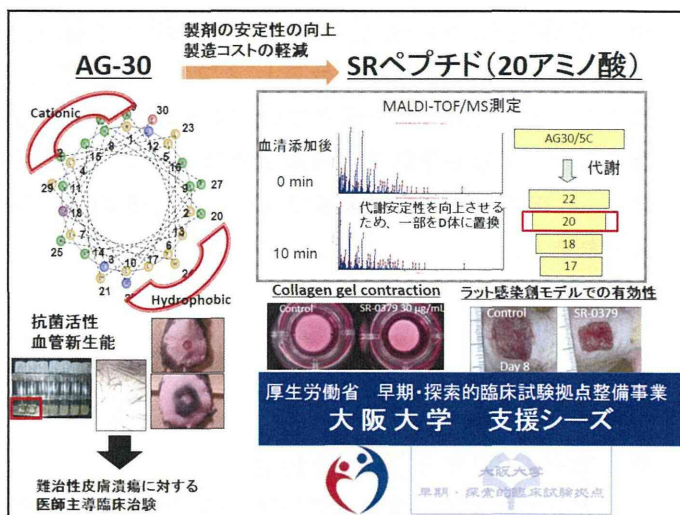
平成 26 年 3 月 24 日

アカデミア発創薬開発に大きな前進！
難治性皮膚潰瘍治療薬開発を目指した新規ペプチドの最適化
—早期・探索的臨床試験拠点での医師主導治験に向けた取り組み—

- 従来にはなかった創傷治癒効果と抗菌効果を併せ持った新しいペプチドを合成
- 安定性、製造コスト削減のため改良を加え、最終的な治癒薬としての候補を SR-0379 と命名
- 今後は、医師主導型の臨床試験へ。アカデミア発創薬の完成間近。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座の森下竜一寄附講座教授、富岡英樹（博士課程 3 年）、同連合小児発達学研究科の中神啓徳寄附講座教授、同医学系研究科金田安史教授らの研究グループは、アンジェス MG（株）との共同研究で難治性皮膚潰瘍治療薬の開発を目指し、創傷治療効果に加えて抗菌活性を併せ持つ 20 残基の新しいペプチド（SR-0379）の創製に成功しました。本研究グループは 30 残基のアミノ酸からなる新規抗菌ペプチド AG30/5C をこれまで報告してきましたが、難治性皮膚潰瘍患者を対象とした医師主導治験に向け、ペプチドの安定性の向上と製造コスト削減を目指した改変型ペプチドの作成に取り組み、SR-0379 を最終的な開発化合物とすることに決定しました。ラット



での検討で創傷治癒を促進させる作用を確認する一方で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの薬剤耐性菌に対する抗菌活性も有することが確認できました。本研究は厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業のサポートを受けており、今後医師主導型の臨床試験を予定しております。

❖ 研究の背景

創に対する治療法として、組織再生を誘導するには創を乾かすことのない湿潤環境が最適であることから創傷被覆材などを用いた湿潤療法が提唱されています。しかし他方では創部では皮膚のバリアー機構が破綻しているために細菌が繁殖することが多く、創の治りに関与しない汚染・コロニゼーションの状態か、又は創の治癒を遅延させる感染の状態かを正確に見極めて、適切な治療を行う必要があります。創に対しての感染治療では、消毒剤は傷修復を遅らせてしまうこと、抗生剤の長期使用は耐性菌を増やすという問題点があるために適切な感染治療が望まれます。しかし、なかなか傷の治らない難治性皮膚潰瘍は下肢虚血疾患・糖尿病・リウマチ・膠原病などの患者さんに多い疾患であり、このような免疫が低下している患者さんでは局所感染兆候（発熱・発赤・腫脹・疼痛）の判定が困難なことが多いという問題点があります。すなわち、感染の危険性の高い難治性潰瘍に対し傷修復に最適とされる湿潤療法を活かした有効な治療法が確立できていないのが現状です。



Press Release

研究グループは新規ペプチド AG (Angiogenic peptide) -30 の改変型ペプチドである SR-0379 を難治性皮膚潰瘍治療に向けた外用薬として開発しました。SR-0379 は、血管新生促進作用や肉芽形成促進作用等による創傷治癒効果と膜透過性変化による抗菌作用を併せ持ち、ラット感染創モデル・皮弁創モデルで既存の治療薬であるトラフェルミン製剤（フィブラスト®スプレー）と同等あるいはそれ以上の創修復効果を認めています。この創修復作用と抗菌活性の両方の特性をもつ SR-0379 は感染防御機構が障害されている難治性皮膚潰瘍患者さんに対しての新規治療薬となりうると考えられます。本研究は厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業の重点シーズとしてサポートを受けながら現在非臨床試験・製剤化検討を進めており、2014 年度をめどに健康人を対象とした第 1 相試験（パッチテスト）、2015 年に患者を対象とした第 1 相および第 2 a 相を計画しており、アカデミア発創薬開発を目指しています。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

先行類似薬であるフィブラスト®スプレーは褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍・下腿潰瘍）を効能・効果とする外用液剤であるが、抗菌活性を示さない。SR-0379 は創傷治癒作用と抗菌作用を併せ持つペプチドであり、湿潤環境を保ちながら感染を予防する新規治療コンセプトを提唱できる可能性があり、創傷被覆材との併用療法も期待できます。従来の治療法では実現できなかった在宅医療での創傷治療と感染コントロールに使える可能性があると考えられます。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学大学院連合小児発達学研究所健康発達医学寄附講座 中神啓徳（なかがみ ひろのり）

電話 06-6879-4142

Email: nakagami@gts.med.osaka-u.ac.jp

*大阪大学早期・探索的臨床試験拠点

早期・探索的臨床試験拠点事業は、革新的な医薬品・医療機器を創出するために、世界に先駆けてファーストインヒューマン試験（F I H）を国内で実施し、P O C（Proof of Concept）を取得するための医療拠点を整備することを目的に、厚生労働省が平成 23 年度より実施している事業です。

大阪大学医学系研究科では、脳・心血管領域におけるアンメットニーズに対応する創薬拠点を形成するべく、医師・研究者による学内の豊富な基礎的医学研究の中から、創薬へ繋がる可能性の高いシーズを審査・採択し、重点的にサポートを行っています。

学内の医薬工連携はもとより、他研究機関、民間企業、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携など、総合大学のあらゆる強みを生かしつつ、Academic Research Organization（ARO）の整備を進め、世界的に競争力の高い医薬品の創出を目指します。

皮膚の傷 スプレーで修復

糖尿病・リウマチ症状

大阪大学は創薬ベンチャーのアンジェスMGと共同で、糖尿病などでできるやけどに似た皮膚の潰瘍を治す化合物を開発した。スプレーで患部に吹き付けると、細菌感染を抑えながら傷の修復を促す。既存の薬では、抗菌性を保って傷を治すことはできなかった。2014年度に大阪大で医師主導の臨床試験(治験)を始め、2020年ごろの実用化を目指す。

森下竜一寄付講座教授、中

阪大など化合物開発

神啓徳寄付講座教授らの成果。28日付の米科学誌「プロスワン」に掲載された。糖尿病やリウマチなどの患者では、皮膚にやけどのような「難治性皮膚潰瘍」と呼ぶ症状が出やすい。治りにくく悪化すると手足を切断することもある。

治療には患部に適度な潤いを与える必要があるが、細菌が繁殖しやすくなり、感染症にかかるリスクが高まる問題があった。

傷治すたんぱく質

大阪大大学院医学系研究科の研究チームは、床擦れなど皮膚の傷が悪化し治療が難しくなった潰瘍を治し、抗菌効果もある新たなたんぱく質の合成に成功したと発表した。2014年度から医師主導で臨床試験(治験)を始めるという。

27日付の米オンライン科学誌「プロスワン」に掲載された。

傷や潰瘍がある部位で血管が新たにできれば、酸素や栄養が行き渡って皮膚細胞が増殖しやすくなり、治りが早くなる。同研究科大学院生の富岡

抗菌作用も 阪大が合成、治験へ

岡英樹さんらは、血管を作る働きをするヒトの遺伝子を探す中で、抗菌性も持つたんぱく質を発見。このたんぱく質の構造を調べ、効果が高く、安価に作れるたんぱく質の開発に挑んだ。

人為的に背中にけがをさせたラット5匹の傷に垂らし、傷の面積の変化をみると、生理食塩水を垂らしただけのラットと比べ8日目で平均1.5倍、傷の治りが早かったという。安全性を動物実験で調べているが、血中ですぐ分解するため、副作用はほぼないと研究チームはみている。開

発したたんぱく質は「SR0379」と名付けた。

皮膚の潰瘍は、寝たきりの患者の他、糖尿病やリウマチの患者で多くみられる。細菌が繁殖しやすいが、消毒剤は皮膚細胞にダメージを与え、抗生物質は使い続けると多剤耐性菌を増やすという問題点があるという。SR0379は従来の薬と異なり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)など多剤耐性菌にも抗菌作用があるといい、富岡さんらは20年ごろの新薬開発を目指している。

【斎藤広子】

左室補助人工心臓（LVAD）を装着した拡張型心筋症に対する 液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

研究分担者(研究代表者) 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 吉岡 大輔 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座助教

【研究要旨】

拡張型心筋症（DCM）の原因の一つとして自己免疫性応答異常があげられており、特に抗心筋抗体による心筋障害が報告されている。この抗心筋抗体陽性の DCM 症例において、アフエレーシス療法により心筋抗体を透析除去することで、心機能が改善されることが報告されているが、LVAD（Left Ventricular Assist Device/左室補助人工心臓）を必要とするような重症 DCM においては報告がないのが現状である。

2011 年 4 月に植込型の LVAD が保険償還され、LVAD 装着症例は急速に増加しつつある。我々は、LVAD 装着により循環動態が安定するため、非装着者よりも安全にアフエレーシス治療が可能であると考え、「LVAD を装着した患者を対象にアフエレーシス治療による心機能の改善を目指す」初の研究を行う。具体的には国内企業（旭化成クラレメディカル（株））から選択式血漿成分吸着器として AMT-0902-1（製品名：イムソーバ TR）を購入し、LVAD 装着者のうち、DCM 患者に対し臨床研究を実施し、心抑制性心筋抗体との関連も検討する。

この治療により、LVAD 装着の重症 DCM 患者の心機能の改善、機能維持が図られ、心移植までの待機期間におけるリスクの軽減や、なかには LVAD からの離脱が可能な症例を検討し、及び患者の QOL の向上、医療費の抑制などを図ると共に、データ集積の中で、液性免疫異常の解明も進めつつ、重症心不全治療の新たな選択肢を確立することを目的としている。

A. 研究目的

拡張型心筋症（DCM）は慢性進行性であることが多く、予後が良くないことから、安定時でも定期的観察、また再び不全症状が出現すると入院及びその後の長期間安静臥床、運動制限などが必要となり、患者及び医療費の負担が大きい。最終的には心移植が必要となる事も多いが、臓器移植改正案施行後も我が国の移植待機期間は短縮されることなく、その中で 2011 年 4 月に植込型の LVAD（Left Ventricular Assist Device/左室補助人工心臓）が保険償還され、LVAD 装着症例が急速に増加しつつある。この LVAD を装着した患者を対象に、アフエレーシス治療によって心機能の改善を目指す初めての研究である。

重症心不全治療の新たな選択肢としてトリプトファンをリガンドとするアフエレーシス治療を行い、心移植までの待機期間のリスク軽減、患者の QOL (Quality of Life/ 生活の質) の向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

基礎研究（非臨床研究）では、心抑制性抗心筋自己抗体の簡易測定システムに対して、日本及び米国に対して特許を申請している。さらに心不全患者の血液よりプロテオミックス技術を用いて新規のバイオマーカーを抽出、同定し、同バイオマーカーの生理活性の検討を行った。

試験機器である選択式血漿成分吸着器「AMT-0902-1（製品名：イムソーバTR、旭化成クラレメディカル（株）」を用いて、我々は症例が増えつつある LVAD 装着者のみに対象をしぼって臨床研究を行い、データを測定・集積する。

（対象者選択基準）

- ・特発性拡張型心筋症
- ・心筋抗体を測定している。
- ・NYHA4度以上
- ・標準的心不全治療を3ヶ月以上継続している。
- ・20歳以上