

- Miyamoto, Sekiya Shibazaki, Hisashi
Hashimoto, Yuko Wakamatsu, Tatsuya Atsumi.
Deletion mutant of *Pkd1* and *Pkd2* gene cause
cyst formation in transgenic Medaka.
American Society of Nephrology, Kidney Week
2013. 2013年11月8日 Atlanta, USA
5. Naoko Matsuoka, Yasunobu Ishikawa, Sekiya
Shibazaki, Osamu Manabe, Keiichiro Yoshinaga,
Saori Nishio, Tatsuya Atsumi. Analysis of
coronary endothelial and smooth muscle
function using ¹⁵O-labeled water PET in early
stage autosomal dominant polycystic kidney
disease. American Society of Nephrology,
Kidney Week 2013. 2013年11月9日 Atlanta, USA
 6. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko
Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki,
Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya
Shibazaki, Tatsuya Atsumi. Transcatheter
Arterial Embolization with Embosphere:
valuation of technical safety and Outcome.
American Society of Nephrology, Kidney Week
2013. 2013年11月9日 Atlanta, USA
 7. Yusuke Sakuhara, Saori Nishio, Takeshi
Soyama, Bunya Takahashi, Daisuke Abo,
Hidefumi Mimura, Kohsuke Kudo. Initial
Experience with Use of Tris-acryl Gelatin
Microspheres for Transcatheter Arterial
Embolization for Enlarged Polycystic Liver,
European Congress of Radiology 2014 (ECR
2014), 2014年3月6-11日, Vienna, Austria
- <国内学会・研究会>
1. 中沢大悟、山本準也、松岡奈央子、豊山貴之、
佐藤亜樹子、中垣祐、石川康暢、柴崎跡也、森
田研、塚口裕康、西尾妙織、渥美達也：INF2
変異を認めた腎移植希望の家族性巣状糸球体
硬化症の1例 第46回日本臨床腎移植学会
2013年1月31日 浦安市
 2. 中沢大悟、外丸詩野、石川康暢、柴崎跡也、西
尾妙織、渥美達也、吉田雅治、石津明洋：
MPO-ANCA の affinity と NETs 誘導率は
MPO-ANCA 関連血管炎の疾患活動性を反映する
第39回北海道リウマチ研究会 2013年3月2
日 札幌市
 3. 中沢大悟、外丸詩野、浄土 智、西尾妙織、渥
美達也、石津明洋：顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
患者に合併した深部静脈血栓における過剰な
NETs 形成 第58回日本リウマチ学会総会・学
術総会 2013年4月20日 京都市
 4. 中垣祐、西尾妙織、山本準也、石川康暢、柴崎
跡也、小堀浩幸、西山成、渥美達也
Aliskiren inhibits renal cystic disease
progression by suppression of the intrarenal
renin-angiotensin system in ADPKD 第56回日
本腎臓学会学術総会, 2013年5月10日 東京都
 5. 山本準也、石川康暢、中垣祐、柴崎跡也、西尾妙
織、佐田通夫、渥美達也：分岐鎖アミノ酸は
ADPKD モデルマウスにおいて嚢胞形成を促進す
る。第56回日本腎臓学会学術総会, 2013年5月
10日 東京都
 6. 松岡 奈央子, 中沢 大悟, 山本 準也, 豊山
貴之, 佐藤 亜樹子, 中垣 祐, 石川 康暢, 柴
崎 跡也, 西尾 妙織, 渥美 達也 本邦での
HIV 感染者におけるCKDの予後とリスクファ
クターの解析 第56回日本腎臓学会学術総会,
2013年5月12日 東京都
 7. 中垣祐、西尾妙織、山本準也、石川康暢、柴崎
跡也、小堀浩幸、西山成、渥美達也
ADPKD モデルマウスにおける、アリスキレン投
与による腎嚢胞形成抑制及び腎内 RAS 関与の
解析 第2回日本高血圧学会臨床高血圧フォー
ラム, 2013年5月25日 東京都
 8. 西尾妙織、作原祐介、阿保大介、曾山武士、山
本準也、松岡奈央子、柴崎跡也、渥美達也：多
発性肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動
脈塞栓術治療の安全性および有効性の検討 第
268回日本内科学会北海道地方会 2013年9月
7日 旭川市

9. 作原祐介, 西尾妙織, 曾山武士, 高橋文也, 阿保大介, 三村秀文, 工藤與亮: 多発性肝嚢胞に対する Embosphere を用いた肝動脈塞栓術の初期経験 第 26 回日本インターベンショナルラジオロジー学会 北日本地方会 2013 年 9 月 7 日 札幌市

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究事業 5. 統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究

研究分担者 久住 一郎 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座 精神医学分野 教授

研究要旨

統合失調症ならびに双極性障害患者において抗精神病薬使用時に誘発されうる糖脂質代謝障害を早期に発見し、有効に予防するためのガイドライン作成を目的に、全国多施設共同研究を平成 25 年 4 月 1 日から開始した。症例登録促進を目的に、平成 25 年 11 月 3 日に東京にて、平成 26 年 1 月 18 日に札幌にて研究進捗会議を開催した。当初の計画では目標症例数は 3000 例であったが、中間解析により必要症例数を再検討して、1200 例に修正した。新規症例登録期間は平成 26 年 3 月 31 日までの予定であったが、症例集積が不十分であるため、平成 27 年 3 月 31 日までに延長した。さらに、研究参加施設を当初の全国 21 施設から 38 施設に増やして、引き続き積極的に症例集積を進める予定である。

A. 研究目的

統合失調症患者では一般人口に比して糖尿病の合併が多いことが知られている上、薬物療法の主流となっている第二世代抗精神病薬による体重増加や糖脂質代謝障害の誘発が問題となっている。また、双極性障害に対する第二世代抗精神病薬の適応拡大が進んでいるが、双極性障害患者におけるこれら抗精神病薬による糖脂質代謝障害誘発の影響はこれまでほとんど検討されていない。

本研究では、わが国で提案された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」(村崎ら, 2008) に準拠したモニタリングを行うことで、統合失調症ならびに双極性障害患者において糖脂質代謝障害の早期検出と発現予防にどれだけ寄与できるかを検証する。さらには、糖脂質代謝障害進展の促進因子と防御因子を抽出して、抗精神病薬使用時の統合失調症ならびに双極性障害患者の糖脂質代謝障害予防のためのガイドライン作成を目的としている。

B. 研究方法

対象は、全国 38 施設（平成 24 年度登録：北海道

大学、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学、千葉大学、聖マリアンナ医科大学、杏林大学、順天堂大学、北里大学、三重大学、奈良県立医科大学、関西医科大学、徳島大学、愛媛大学、産業医科大学、国立病院機構肥前精神医療センター、岡山県精神医療センター、桶狭間病院藤田こころケアセンター、慈圭病院、細木ユニティ病院、青森県立中央病院、札幌市精神医療センター、以上 21 施設；平成 25 年度登録：札幌花園病院、俱知安厚生病院、北海道立向陽ヶ丘病院、苫小牧緑ヶ丘病院、函館渡辺病院、恵愛病院、林下病院、飯田病院、市立稚内病院、市立釧路総合病院、国立機構帯広病院、札幌鈴木病院、手稲病院、市立室蘭総合病院、石金病院、八雲総合病院、本田記念病院、以上 17 施設）に入院又は通院中の統合失調症、統合失調感情障害ならびに双極性障害患者のうち、わが国で当該疾患に適応の認められている抗精神病薬を新たに開始される患者で、研究の趣旨を説明して、文書同意の得られた者である。

「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」に準拠したモニタリングを 1 年間継続し、「正常型」「境界型」「糖尿病を疑う型」3

型の経時的変化や抗精神病薬ごとの解析などを行う。

各施設での症例登録は原則連続サンプリングとして、得られたデータは全て個人情報情報を匿名化、暗号化の上、EDC (electronic data capture) システムに入力され、データセンター (北海道大学病院 高度先進医療支援センター) で集計・解析が行われる。

平成 25 年 4 月 1 日から平成 25 年 10 月 14 日まで登録された症例の性別、年齢、病名、抗精神病薬の内訳について中間解析した。

C. 研究結果

(1) 中間解析

上記対象期間内に登録された症例数は 179 例であり、男性 78 例 (44%)、女性 101 例 (56%) であった。同意取得時年齢は、30 歳代 (23%) と 40 歳代 (23%) をピークにほぼ正規分布し、平均は 41.9 歳であった。病名は、統合失調症 80%、統合失調感情障害 13%、双極性障害 7% であった。

使用されている抗精神病薬が単剤の場合が 52%、併用の場合が 48% で、ほぼ半々の割合であった。併用を含めた延べの使用頻度では、クエチアピン (23%) が最も多く、以下、リスペリドン (14%)、アリピプラゾール (13%)、オランザピン (13%)、ブロナンセリン (7%)、レボメプロマジン (6%)、パリペリドン (4%) と続き、それ以外の抗精神病薬の割合は合計で 19% であった。単剤使用されている抗精神病薬の頻度は、アリピプラゾール (29%) が最も多く、リスペリドン (16%)、クエチアピン (12%)、オランザピン (12%)、パリペリドン (8%)、ハロペリドール (5%)、ペロスピロン (5%) と続いており、その以外の抗精神病薬が 13% を占めた。

(2) 目標症例数・症例登録期間の再検討

本研究では、主要な第二世代抗精神病薬を単剤で使用した場合の正常型から他型への移行率を評価する。われわれの既報 (Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011) によると、1年間の観察期間における正常型から境界型もしくは糖尿病を強く疑う型への移行率は約15%で

あった。仮に、主要な第二世代抗精神病薬を単剤で使用した場合の移行率が15%であると仮定すると、95%信頼区間が±5%となるような精度で評価するためには、各薬剤単剤での使用者を196例観察する必要がある。

主要な第二世代抗精神病薬の使用割合は、今回の中間解析に基づけば、われわれの既報よりも増加し、全体の4割程度である。また、単剤で12ヶ月使用できる割合はCATIE Stud (Lieberman, JA, et al: N Engl J Med 353: 1209-1223, 2005) によると、多いもので全体の5割であること、また、本研究では第一世代抗精神病薬の使用者も含まれること (全体の1割) を考慮すると、 $((196/0.4)/0.5) / 0.9 = 1089$ 例必要となる。単剤継続例の見込み違いなどを加味し、目標症例数を1200例と再設定した。

平成 26 年 3 月 31 日時点での症例登録数は 323 例であり、修正した目標症例数の 26.9% にとどまっていることから、さらに 1 年間の症例登録期間の延長が必要であると考えられた。

(3) 進捗会議の実施

平成 25 年 11 月 3 日に研究参加施設が東京に集まり、進捗会議を開催した。会議では、プロトコールの再確認、事前アンケートに基づく研究実施要領の確認ならびに見直しの検討、症例登録が進んでいる施設からの実施方法の紹介、各施設からの実施状況報告などが行われた。平成 25 年度に新たに施設登録した研究参加施設を中心に、平成 26 年 1 月 18 日に札幌でスタートアップ会議ならびに進捗会議を開催し、上記と同様の内容を検討した。

(4) 研究計画書の改訂

平成 25 年 11 月 3 日の東京における進捗会議での検討を基にして、平成 25 年 11 月 18 日に研究計画書の改訂を行った。主な改訂点は以下の通りである。

- ・ 目標症例数: 当初の 3000 例から 1200 例に修正する
- ・ 症例登録期間: 当初の平成 26 年 3 月 31 日までは平成 27 年 3 月 31 日までに延長する

(5) 研究の進捗状況

平成 26 年 3 月末日現在で、登録症例は 323 例であり、目標症例数 1200 例に対する達成率は 27%である。

D. 考察

統合失調症患者における糖脂質代謝障害予防のためのガイドラインは国際的にもいくつか提案されているが、わが国で作成された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイダンス」は検査時の測定値に応じて、その後の検査頻度が変わるというユニークな特徴を有している。また、双極性障害を対象とした糖脂質代謝障害予防のガイドラインは国際的にも例を見ない。本研究は、北海道地区でパイロット的に統合失調症患者を対象に「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイダンス」を試行した多施設共同研究 (Kusumi et al: Psychiatry Clin Neurosci, 2011; Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011) を基にして、対象施設を日本全国に拡げ、対象疾患も双極性障害に拡大して、より精密な方法で再検討しようというものである。データ収集は、欠損を最小限にするために、EDC 入力システムを開発した上で行われ、1200 例という大規模なサンプルを用いることで有意な結果が得られることが期待される。さらには、本研究の結果を基にして、関連学会の合同ガイドライン作成を目指すものである。

平成 25 年 4 月 1 日から症例登録を開始したが、当初の予想よりも進捗がおもわしくないため、登録施設の追加、目標症例数の再検討、症例登録促進のための様々な対策を試みた。平成 26 年度内に目標症例数に到達できるように、引き続き努力を続けて行く予定である。

E. 結論

全国 38 施設にて、統合失調症ならびに双極性障害患者を対象に、抗精神病薬開始時から 1 年間の血糖モニタリングを行い、糖脂質代謝障害予防のための有効なガイドライン作成を目指す多施設共同研究を開始した。データ欠損を最小限にするための EDC 入力システムを開発し、参加施設による進捗会議を 2 度にわたって行い、目標症例数 1200 例の達成に向けて、引き続き症例集積を続けている。

F. 研究発表

1. 論文発表

久住一郎：「向精神薬による糖脂質代謝障害のモニタリング」、『臨床精神薬理』，17：21-26 (2014)

久住一郎：「向精神薬の副作用モニタリング-クロザピンをモデルとして-」、『精神神経誌』，116：116-122 (2014)

2. 学会発表

久住一郎：「向精神薬の副作用モニタリング：クロザピンをモデルとして」、シンポジウム：向精神薬の適正使用と副作用モニタリング。第 109 回日本精神神経学会学術総会 (2013. 5. 24, 福岡)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究事業 6. ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院 小児科 助教
研究協力者 山口 清次 島根大学医学部 小児科 教授
研究協力者 石毛 美夏 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 助教

研究要旨

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症例に対する、ベザフィブラート投与に関し、医師主導治験を開始した。国内症例の調査、治験対象症例の評価の結果、国内 8 施設で症例の候補が見出され、そのうち 2014 年 3 月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院で 2 例の症例登録を行った。症例の内訳は（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 2 例）であった。治験に先立ち、各施設に於いて倫理委員会申請を行い、その許可を得た。主要評価項目として、筋症状の発作の発生頻度、副次評価項目として、クレアチニンキナーゼ値（CPK）、アシルカルニチン（AC）濃度、QOL 評価の変化を設定している。

A. 研究目的

本研究の目的はベザフィブラートのミトコンドリア脂肪酸代謝異常（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症、その他）患者に対する効果を確認することである。本疾患に対するベザフィブラートの適応拡大の為に医師主導治験を施行する。

B. 研究方法

本研究は、既に効果が報告されている結果について確認する検証的臨床試験である。ベザフィブラート錠の開発および製造販売会社であるキッセイ薬品工業株式会社と共に、平成 25 年 7 月に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に薬事戦略相談を行い、医師主導試験としての試験デザインの妥当性について相談を行い合意を得た。酵素学的もしくは遺伝学的に確定診断をされている患者を対象として、薬物の効果の有無を検討する。

対象患者は、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院、駿河台日本大学病院、岐阜大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、市立八幡浜総合病院、鹿児島市立病院、久留米大学病院の 8 施設において、症例の候補が見出され、そのうち 2014 年 3 月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院で 2 例の症例登録を行った。

治験に先立ち、IRB 申請を行い、承認を得た。対

象患者には、十分な説明と、それに対して同意を取得し、書面で記載し保管を行った。本薬剤はすでに成人領域にて広く使用されているが、本治験に於いては、適応外使用及び用量での効果を検討する形式となるために、安全性に十分に配慮しながら実施している。

試験デザインについては、投薬前後の主要評価項目および副次評価項目について評価を行う。効果判定は主要評価項目である筋症状の発作頻度の改善、副次検査項目である血液検査結果（CPK、AC）、QOL 調査の改善により判定する。効果判定および副作用の確認のために、定期的な診察と採血を実施する（図 1）。

C. 研究結果

2013 年 12 月 27 日付けで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に初回治験届を提出した。

現在 2 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 2 例）において、治験を開始した。残りの実施医療機関についても、IRB 承認が得られ次第、治験届を行い、症例登録を進める予定である。

D. 考察

市販薬の適応拡大のために、医師主導治験を開始した。本薬剤の治験は世界初の試みであり、本治験における知見に全世界が注目している。これまで有

効な治療薬がなかった本疾患において、治療の可能性を見出す事が可能になることが予想され、本疾患に罹患患者の健康と将来の可能性に対して福音をもたらす可能性が考えられている。

E. 結論

ベザフィブラートによる脂肪酸代謝異常症に対する効果を実証するために、医師主導治験を開始した。

世界に先駆けて、本疾患に対するベザフィブラートの有効性を証明し、疾患治療薬としての地位を確認したい。本治験の成果をもって、疾患に苦しむ患者さんの健康増進に寄与したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev 36: 21-27, 2014

2. 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学 41: 57-70, 2013

2. 学会発表

1. 白石秀明、竹内文也、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子、香坂 忍、高橋香代子、中根進児: 「脳磁場計測を用いた乳児・小児障害脳における言語機能獲得の予後評価」 第43回日本臨床神経生理学学会 2013年10月7日 (高知)

2. 白石秀明、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子: 「機能画像を組み合わせた症候性局在関連てんかん術前検討」 第22回北海道PET・SPECT研究会 2013年10月26日 (札幌)

3. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」 第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日 (広島・広島国際会議場・招待講演)

4. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス

2013年4月17日 (八王子・八王子ホテルニューグランド・招待講演)

5. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・iichiko総合文化センター・招待講演)

6. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日 (新潟市・朱鷺メッセ・招待講演)

7. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program I: Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013. 6. 13 (Grand Hilton Hotel Seoul, Seoul, South Korea・招待講演)

8. 白石秀明 「てんかん治療の連携を目指してー診療連携・地域連携における問題点ー」第7回東北てんかんフォーラム 2013年7月20日 (仙台市・向陽グランドホテル・特別講演)

9. 白石秀明「てんかん治療・診断の新知見」第38回鹿児島てんかん研究会 2013年7月12日 (鹿児島市・城山観光ホテル・特別講演)

10. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日 (札幌市・京王プラザホテル・招待講演)

11. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日 (印西市・日本医科大学千葉北総病院・招待講演)

12. 白石秀明「てんかん治療の新時代」第3回滋賀県のとんかんを考える会 2013年8月3日 (草津市・クサツエストピアホテル・特別講演)

13. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」イーケプラ学術講演会 2013年8月24日 (新潟市・朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター・特別講演)

14. 白石秀明「てんかん治療の新時代」Ekepra学術講演会 2013年9月5日 (前橋市・前橋テルサ・特別講演)

15. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」 釧

- 路てんかん治療懇話会 2013年9月13日（釧路市・釧路プリンスホテル・特別講演）
16. 白石秀明「自動車運転をめぐる臨床的課題」日本てんかん協会全国大会 2013年10月6日（旭川市・大雪クリスタルホール・招待講演）
17. 白石秀明「てんかんと地域医療・北海道におけるてんかん診療連携」第47回日本てんかん学会・シンポジウム4 2013年10月11日（北九州市・北九州国際会議場・シンポジスト）
18. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日（北九州市・北九州国際会議場・招待講演）
19. 白石秀明「てんかん診断の見極め・治療について」後志てんかんネットワーク講演会 2013年12月7日（札幌市・札幌東急イン・招待講演）
20. 白石秀明「てんかん治療の最新動向」北海道重症心身障害医療講演会 2014年1月18日（札幌市・アートホテルズ札幌・招待講演）
21. 白石秀明「北海道てんかんネットワークの取り組みについて」Epilepsy Network in 北見 2014年1月24日（北見市・北見ピアソンホテル・招待講演）
22. 白石秀明「中心前回皮質下白質に限局性皮質病変を持つ小児例」第37回日本てんかん外科学会イブニングセミナー（症例検討会）2013年2月6日（大阪市・大阪国際会議場・招待講演）
23. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」学術講演会 2014年2月13日（越谷市・越谷コミュニティセンター・特別講演）
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

期間	ベザフィブラート 導入前	ベザフィブラート観察期間（6ヶ月）					中止時
		14日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	
同意	○						
患者背景	○						
筋症状の発作の発生頻度	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○ (CKのみ)	○	○	○	○	○	○
血中アシルカルニチン測定	○	○	○	○	○	○	○
服薬状況		○	○	○	○	○	
有害事象		← ○ →					○

図1 ベサフィブラート投与試験における観察項目

研究事業 7. 重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発

研究分担者 大西 俊介 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 消化器内科学分野 助教

研究要旨

羊膜由来間葉系幹細胞(MSC)をクローン病に臨床応用するため、臨床試験を行うためのヒト羊膜MSC製剤の作製法、品質ならびに非臨床試験項目についてPMDAの助言を受けて決定した。また、決定された製法によって作製されたヒト羊膜MSC製剤について、炎症性腸疾患モデルに対して投与し、有効性が確認された。

A. 研究目的

間葉系幹細胞(MSC)は骨髄など多くの組織に存在し、新しい再生医療材料として注目されている。最近、MSCの抗炎症作用が明らかとなり、骨髄移植後移植片対宿主病に対する同種MSC投与の臨床試験が国内外で行われている。一方、クローン病は難治性炎症性腸疾患であり、近年の分子標的薬の登場により一定の効果をあげているが、二次無効の問題も生じている。

我々はこれまでに、出産時に廃棄される卵膜からのMSCの分離・培養に成功し、炎症性腸疾患モデルの症状や大腸の炎症所見が、ヒト卵膜由来MSCの静注によって改善することを確認した。そこで本研究では、重症クローン病患者に対し、同種卵膜由来MSCの静脈内投与を行い、その安全性および忍容性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験を開始する前に、細胞の規格決定および非臨床安全性試験を行う必要があるため、今年度は医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事戦略相談を活用し、品質および非臨床安全性試験の項目について検討した。また、本臨床試験で実施予定の細胞製造法について、共同研究機関である国立循環器病研究センターにおいて製造法を決定し、作成された細胞を用いて炎症性腸疾患モデルに対する効果を検討した。

(倫理面への配慮)

北海道大学産科において帝王切開による分娩時に、通常は廃棄される卵膜を母親の同意を得て提供いただき、動物実験等に用いることについて、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

平成25年8月30日にPMDA事前面談を実施し、12月13日に品質試験についての対面助言、12月20日に非臨床試験についての対面助言を実施した。これにより、品質試験として必要な項目および基準を決定することができ、非臨床試験として必要な項目および方法を確認することができた。

国立循環器病研究センターで確立された羊膜MSCの分離・培養法について、これを用いてdextran sulfate sodium (DSS)誘発腸炎モデルラットに対する効果を検討したところ、体重減少や疾患活動性、腸の長さに改善が認められ、有効性が確認された。また、国立循環器病研究センターから北海道大学へ技術移転を開始し、北海道大学で同じ細胞製剤を作製できるよう準備を進めている。

D. 考察

今年度は臨床試験の実施にむけて3度のPMDA相談を実施し、品質および非臨床試験の項目が概ね決定した。今後は引き続きPMDAを活用しながら品質試験ならびに非臨床試験を実施するとともに、臨床試験のプロトコル・コンセプトならびにフルプロトコルを作成し、倫理審査委員会を経て臨床試験の実施を目指す。また、細胞の製法に関して、国立循環器病研究センターからの技術移転を完成させ、北海道大学病院細胞プロセッシングセンターにおける細胞製剤作製技術の確立を目指す。

E. 結論

羊膜 MSC を用いた重症クローン病に対する臨床試験の開始へむけて、品質および非臨床試験の項目について PMDA の助言を得て決定することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ohnishi S, Onishi R, Higashi R, Yamahara K, Watari M, Kobayashi W, Katsurada T, Takeda H, Sakamoto N. Transplantation of human amnion-derived mesenchymal stem cells improves severe colitis via attenuation of macrophage activity in rats. International Society for Stem Cell Research 2013. Boston. June 2013.
2. Onishi R, Ohnishi S, Higashi R, Watari M, Kobayashi W, Katsurada T, Takeda H, Sakamoto N. Transplantaion of human fetal membrane-derived mesenchymal stem cells improves severe colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. Digestive Disease Week 2013. Orlando. May 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「羊膜間葉系幹細胞の高純度簡便分離培養法、治療剤および至適凍結保存法」（特願 2013-170008）について、北海道大学・兵庫医科大学を加えた 4 者共同出願へ移行予定。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究事業 8. HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発

研究分担者 秋田 弘俊 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 腫瘍内科学分野 教授

研究要旨

非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌で、病理組織学的解析（IHC、DISH）、あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析を用い、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍にターゲットを絞り、標準治療無効患者を対象として、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し、適応拡大をめざす。

非小細胞肺癌では第 II 相臨床試験を実施する。唾液腺癌は全国的にみても発生頻度が非常に低い疾患であるが、有効な治療法が確立しておらず、少数例での医師主導治験を実施し、適応拡大をめざす。

A. 研究目的

複数の癌種において、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療が著効を示すことが示されている。一方、癌種を超えて、特定の遺伝子異常がドライバー遺伝子となっており、そのドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬が著効を示す可能性が示唆されている。そこで、癌種に拘わらず、ドライバー遺伝子を標的とする至適な分子標的治療薬による個別化治療を行うことによって、より効果的な癌分子標的治療を開発することが期待される。本研究では非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌を対象として、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の腫瘍で、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し適応拡大することを目的とする。

B. 研究方法

非小細胞肺癌について、病理組織学的解析（IHC、DISH）あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の標準治療無効・進行再発癌患者に対して、トラスツズマブ治療の第 II 相臨床試験を行う。

唾液腺癌については、病理組織学的解析（IHC、DISH）にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性の進行再発唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法の有効性および安全性を評価するための第 II 相臨床試験（医師主導治験）を行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCP 等の臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。

C. 研究結果

非小細胞肺癌については、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の審査承認を経て、平成 25 年 12 月から HER2 過剰発現・遺伝子増幅あるいは遺伝子変異の解析登録を開始しており、平成 26 年 3 月までに 11 症例を登録し解析を進めている。今後、トラスツズマブ治療の第 II 相臨床試験に向けて、さらに登録・解析を進めていく。

唾液腺癌については、医師主導治験に向けて、施設内で準備を進めるとともに、PMDA 薬事戦略相談として、平成 25 年 12 月に事前面談を実施し、平成 26 年 4 月には対面助言を予定している。

D. 考察

ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療の開発は、難治癌を克服する上で意義が大きく、期待される。非小細胞肺癌および唾液腺癌ではドライバー遺伝子・異常 HER2 を標的とするトラスツズマブの効果が期待される。

非小細胞肺癌については、今後さらに、HER2 過剰発現・遺伝子増幅あるいは遺伝子変異の解析を進め、トラスツズマブ治療の第 II 相臨床試験を実施する予定である。

唾液腺癌については、医師主導治験に向けて、平

成 26 年 4 月の PMDA 対面助言を経て、治験プロトコールの固定、研究調整事務局の整備等、医師主導治験実施体制を構築・整備する予定である。

E. 結論

HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍を対象とした分子標的治療薬を用いた個別化治療を臨床開発するために、非小細胞肺癌については北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の審査承認を経て研究を開始した。唾液腺癌については、医師主導治験に向けて、施設内で準備を進めるとともに、PMDA 薬事戦略相談を行っている。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

「新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の
開発および最適な治療法の確立に関する研究」

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

発行者 研究代表者 佐藤典宏
発行所 北海道大学病院
高度先進医療支援センター
〒 060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

