

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