

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）  
総括研究報告書

重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 澤 芳樹

研究要旨

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究として実施している、重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による再生細胞治療法の安全性・有効性を検証し、高度医療化、ひいては保険医療化することを究極の目的と見据え、重症心不全に対する新たな治療法として bridge-to-transplantation から bridge-to-recovery の再生治療の確立を目指す。

研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科 宮川 繁  
大阪大学大学院医学系研究科 齋藤 充弘  
近畿大学薬学総合研究所 早川 堯夫

**A．研究目的**

難治性の拡張型心筋症の治療において、これまでの補助人工心臓より心臓移植への橋渡し治療のみでは、限界があるのが現状である。この限界を克服するために、本研究では、筋芽細胞シートの臨床応用の継続を行い、最終的には、その有効性の検討と、保険医療化を目指している。

本年度は、拡張型心筋症・虚血性心筋症に対する新規治療の開発のため、筋芽細胞シートの臨床応用を中心に研究を継続すると同時に、同臨床研究を終了し、総括報告書を作成する。また、テルモ社企業治験を終了し、臨床研究総括報告書とともに、PMDA に提出し、筋芽細胞シートの条件付き承認を目指す。また、拡張型心筋症に対する医師主導型治験（Phase 2a）を申請し、治験届けを提出することを目的とする。

**B．研究方法**

1）骨格筋筋芽細胞シート移植による臨床研究の実施（継続）

重症拡張型心筋症及び虚血性心筋症の患者に対する骨格筋筋芽細胞シート移植臨床研究（HM0801号）の総括報告書を作成する。新規に採択された。拡張型心筋症、虚血性心筋症に対する筋芽細胞シートの臨床研究（HM1303号、Prospective matched controlled study）を立案し、実施する。

2．筋芽細胞シートの薬事申請、及び拡張型心筋症に対する医師主導型治験

虚血性心筋症に対するテルモ社企業治験を終了し、大阪大学臨床研究総括報告書とともに PMDA に提出し、薬事申請を行う。拡張型心筋症に対する医師主導型治験の承認を目指して、PMDA との面談等を行い、治験届けを行う。

（倫理面への配慮）

1．臨床試験の実施に際しては、研究計画書（プロトコール）に関して医学部医学倫理委員会での承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき厚生労働大臣の意見を聴いた後、医学系研究科長の責任のもと実施することとし、本人の書面による informed consent を取得した患者のみを研究

対象とする。

2. 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する。
3. 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う。

## C. 研究結果

### 1. 心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植臨床研究

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究(HM0801号)で、安全性を主要評価項目として実施した。重症拡張型心筋症及び虚血性心筋症の患者に対する骨格筋芽細胞シート移植臨床研究において、症例数15例を完遂し、総括報告書を作成した。平成26年度においては、拡張型心筋症6例、虚血性心筋症患者3例に対して筋芽細胞シート移植を行った。全ての症例で手術は安全に完遂し、術後筋芽細胞シートに関連した有害事象は認めていない。

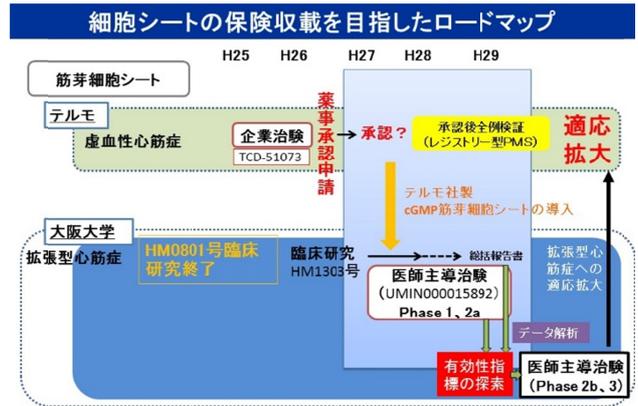
これまでの臨床研究にて、一部の筋芽細胞シート移植患者において左室のリバースレモデリングが認められており、症状、運動耐用能の改善を認めている。また、筋芽細胞シート移植を行った患者の術前のデータを参考に、"The Seattle Heart Failure Model"を用いて、予測生命予後を算出し、実際の生命予後と比較した。筋芽細胞シート移植を受けた患者は、予測生命予後と比較して、良好である可能性があり、今後のデータの蓄積により、さらに精度を増した解析が可能であると思われる。

### 2. 筋芽細胞シートの薬事申請、及び拡張型心筋症に対する医師主導型治験

臨床研究(HM0801号)を終了し、同臨床研究の総括報告書と2014年度まで行ったテルモ社の進める

企業治験(TCD-51073)のデータとともにPMDAに提出し、薬事申請を行っている。

また、拡張型心筋症PMDAとの事前面談、対面助言を行い、治験届けを終了し、現在患者候補を選択中である。(図1)



筋芽細胞シートの薬事承認、適応拡大に関して添付した図1のような戦略を考えている。筋芽細胞シートの薬事申請にて、条件付き承認が得られた場合、虚血性心筋症に対して、承認後全例検証(レジストリー型PMS)を施行し、症例数を積んで、安全性、有効性を検証する予定である。

また、拡張型心筋症に対する医師主導型治験にて筋芽細胞シートの適応拡大を考えている。医師主導型治験による拡張型心筋症への適応拡大に関しては、テルモ社製の筋芽細胞シートによるデータが必要であるため、大阪大学で骨格筋採取後テルモ社CPCに骨格筋を搬送し、テルモ社CPCでGMP準拠筋芽細胞シートを作成し、移植施設への搬送移植を考えている。

また、今回の拡張型心筋症に対する医師主導型治験は、治験下での安全性の検証、及び有効性の探索(Phase 2a)を考えており、これまでの臨床試験、および医師主導型治験の結果を踏まえて、Phase 2b試験を行う予定である。

## D. 考察

本臨床研究に参加する患者は、既存の心不全治療を全て行っている、No optionの患者であり、

ほとんどの患者が筋芽細胞シート治療を希望している。本来、有効性評価の際、心不全患者のランダムスタディーが妥当であるが、倫理的にコントロールをおいたランダムスタディーは不可能であり、当臨床研究のような特異な特徴を持つ再生医療研究には、コントロールを置かなくても、有効性を統計学的に検証できるようなスタディーデザインの構築が必要である。

また、慢性抗心不全薬特に再生医療製品の有効性に関するエンドポイントを何にするかは今後の薬事承認においては重要な課題である。

厚生労働省研究班においては、生命予後、QOLの改善が最も良好なエンドポイントとしているが、生命予後の結果は時間がかかり、QOLに関しては、的確な指標がないことをうたっている。また、FDAにおいては、エンドポイントは死亡率、心血管・心不全入院が妥当であり、左室収縮率は検証的試験の有効性のエンドポイントとしては認められないとしており、有効性の評価は困難が予想される。今後、再生医療製品の有効性に関する評価手法が認められれば、筋芽細胞シートのみならず、様々な再生医療製品、慢性抗心不全薬が上市する可能性があるものと思われる。

## E . 結論

本プロジェクトにより、筋芽細胞シート移植の安全性を検証することが可能であり、有効性を探索可能であった。本グラントに支援された臨床研究をもとに、医師主導型治験の申請、及び、企業治験を含めたシームレスな薬事申請への移行が可能となり、今後再生医療製品の上市のモデルケースになるものと考えられる。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Yoshiki Sawa, Yasushi Yoshikawa, Koichi Toda, Satsuki Fukushima, Kenji Yamazaki, Minoru Ono, Yasushi Sakata, Nobuhisa Hagiwara, Koichiro Kinugawa, Shigeru Miyagawa. Safety and efficacy of autologous skeletal myoblast sheets (TCD-51073) for the treatment of severe chronic heart failure due to ischemic heart disease. *Circ J.* 2015; 79:991-999.
- 2) Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y. Targeted Delivery of Adipocytokines Into the Heart by Induced Adipocyte Cell-Sheet Transplantation Yields Immune Tolerance and Functional Recovery in Autoimmune-Associated Myocarditis in Rats. *Circ J.* 2015; 79(1):169-79. [2014 Nov 5. Epub ahead of print]
- 3) Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Sawa Y. Cell-sheet Therapy with Omentopexy Promotes Arteriogenesis and Improves Coronary Circulation Physiology in Failing Heart. *Mol Ther.* 2014; 23(2):374-86
- 4) Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. Addition of mesenchymal stem cells enhances the

therapeutic effects of skeletal myoblast cell-sheet transplantation in a rat ischemic cardiomyopathy model. Tissue Eng Part A. 2014 ;20(3-4):728-39.

- 5) Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Nakatani S, Kawamoto A, Saito A, Harada A, Shimizu T, Daimon T, Okano T, Asahara T, Sawa Y. Improvement of cardiac stem cell sheet therapy for chronic ischemic injury by adding endothelial progenitor cell transplantation: analysis of layer-specific regional cardiac function. Cell Transplant. 2014; 23(10):1305-19.

## 2. 学会発表

- 1) 澤 芳樹 自己筋芽細胞シートを用いた重症心不全に対する心筋再生治療 . 第 14 回日本再生医療学会、 横浜 2015/3/19-21. 学会賞受賞者講演
- 2) 澤 芳樹 重症心不全に対する未来の再生医療 . 第 14 回日本再生医療学会、 横浜 2015/3/19-21 パネルディスカッション
- 3) 宮川 繁、戸田宏一、仲村輝也、吉川泰司、福嶋五月、齊藤哲也、河村拓史、堂前圭太郎、石田勝、増田茂夫、齋藤充弘、伊東絵望子、今西悠基子、島本知美、小田 望月紀子、澤芳樹 . 重症心不全に対する再生治療の現状と展望 . 第 14 回日本再生医療学会、 横浜、 2015/3/19-21. シンポジウム
- 4) 大河原弘達、宮川繁、福嶋五月、齋藤充弘、戸田宏一、澤芳樹 . ガラス化凍結による骨格筋芽細胞シート長時間保存の検討 . 第 14 回日本再生医療学会、横浜、2015/3/19-21 口演
- 5) 金井浩美、江副幸子、大河原弘達、蒲克郎、藤元若菜、齋藤充弘、名井陽、吉峰俊樹、澤芳樹 . 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に準拠した細胞培養加工施設運用のための手順書作成 . 第 14 回日本再生医療学会、横浜、2015/3/19-21 口演
- 6) 堂前 圭太郎、宮川繁、戸田宏一、仲村輝也、吉川泰司、福嶋五月、齊藤俊輔、吉岡大輔、齊藤哲也、上野高義、倉谷徹、澤芳樹 . 重症心不全に対する骨格筋芽細胞シートを用いた心筋再生治療における臨床研究 . 第 14 回日本再生医療学会、横浜 2015/3/19-21 シンポジウム
- 7) 齋藤充弘、宮川繁、福嶋五月、堂前圭太郎、大橋文哉、伊勢岡弘子、石川烈、武田真季、大河原弘達、武内涼平、頼紘一郎、松村匡記、広瀬正一、佐野進弥、野口枝莉、竹内稔和、車陽介、菅原浩行、鮫島正、澤芳樹 . 自家骨格筋芽細胞シート移植の臨床研究における細胞培養実績 . 第 14 回日本再生医療学会、横浜、2015/3/19-21 ポスター
- 8) 蒲克郎、江副幸子、大河原弘達、藤元若菜、金井浩美、齋藤充弘、名井陽、吉峰俊樹、澤芳樹 . CPC における適切な作業人数の検討 . 第 14 回日本再生医療学会、横浜、2015/3/19-21, ポスター
- 9) 藤元若菜、江副幸子、大河原弘達、蒲克郎、金井浩美、齋藤充弘、名井陽、吉峰俊樹、澤芳樹 . 解放経最簿調整ユニットと閉鎖系細胞調製ユニットにおける清浄度の指標としての微粒子測定の適正 . 第 14 回日本再生医療学会、横浜、2015/3/19-21, ポスター

10) 原田 明希摩、宮川繁、福嶋五月、甲斐沼尚、小澤秀登、齋藤充弘、清水達也、岡野光夫、澤芳樹．ラット心筋梗塞モデルに対する細胞シート移植治療における血管新生プロセスの検討．第 14 回日本再生医療学会、横浜 2015/3/19-21 一般演題

特願 2014-179149

内容：シート状細胞培養物回収システムおよび方法

発明者：大橋文哉、鮫島正、宮川繁、澤芳樹、齋藤充弘

11) 塩崎 元子、宮川繁、福嶋五月、齋藤充弘、樋口貴宏、吉岡大輔、伊東絵望子、望月 小田紀子、増田茂夫、松本邦夫、澤芳樹．体性幹細胞シート移植は分泌する肝細胞増殖因子により平滑筋細胞の表現型を変化させ細胞外基質の再構築を促進する．第 14 回日本再生医療学会、横浜 2015/3/19-21 ポスター

特願 2014-179150

内容：シート状培養物とフィブリンゲルとの積層体の製造方法

発明者：竹内涼平、大橋文哉、鮫島正、宮川繁、澤芳樹、齋藤充弘

12) 澤 芳樹 臓器保存から臓器再生へ 第 41 回日本臓器保存生物医学会学術集会 大阪 2014/11/28-29 会長講演

特願 2014-179151

内容：補強部を有するシート状培養物とフィブリンとの積層体

発明者：竹内涼平、大橋文哉、鮫島正、宮川繁、澤芳樹、齋藤充弘

13) Sawa Y. Regenerative Therapy for Severe Heart Failure Patients World Alliance Forum in San Francisco (WAFSF) San Francisco (USA) 2014/11/6-7 Oral

2．実用新案登録 該当なし

3．その他 該当なし

14) 宮川 繁、戸田宏一、西宏之、吉川泰司、福嶋五月、吉岡大輔、齋藤哲也、上野高義、倉谷徹、澤芳樹．心不全外科学における再生医学．第 114 回日本外科学会 京都 2014/4/4 ワークショップ

## H．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1．特許取得

特願 2014-179148

内容：シート状細胞培養物回収システムおよび方法

発明者：大橋文哉、竹内涼平、鮫島正、宮川繁、澤芳樹、齋藤充弘