

201406002B

厚生労働科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

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

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 27 (2015) 年 5 月

目次

I. 総合研究報告

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

澤 芳樹-----1

II. 分担研究報告

1. 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

宮川 繁-----13

2. 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

齋藤充弘 早川 堯夫-----26

III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別紙4）-----33

IV. 研究成果の別刷および追加資料(PMDA 医薬品戦略相談資料)

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

総合研究報告書

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。

最終年度は、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

当院にて重症拡張型心筋症患者に対して、骨格筋採取を行い、当院未来医療センターの Cell processing center にて、GMP 基準を満たす筋芽細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて、筋芽細胞シートを作成する。新規植え込み型定常流人工心臓を装着し、筋芽細胞シート移植を行い、細胞シートによる人工心臓よりの“Bridge to Recovery”を目指す。また、人工心臓を装着していない拡張型心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植を行う。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(HM0801号)の総括報告書を作成する。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。

- 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発
- 細胞培養施設(CPC)で製造される細胞製剤の薬事対応を担保するCPC図書作成に必要な施設・製造・品質保証要件を検討する。
- 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。本プロジェクトのもとに、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。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. 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発

臨床研究を行い、様々な心不全に関するパラメーターを集積することができた。最終的に、筋芽細胞シート移植の効果に関するエンドポイントは生命予後の延長であると考えているが、生命予後の解析には時間を要するため、生命予後と関連するパラメーターを検索する必要がある。最近では、300例の心不全患者の約300項目ものデータを集積し、生命予後を予想する Japan Heart Failure Model を作成し、同予測式と実際の筋芽細胞シート移植患者の予後を比較することにより、生命予後の延長に関する有効性を推測することが可能ではないかと考えている。また、左室収縮率のみではなく、様々な指標を複合した有効性指標が、再生医療製品の有効性を検証するには有効ではないかと考えている。

3. 細胞培養施設 (CPC) で製造される細胞製剤の薬事対応を担保する CPC 図書作成に必要な施設・製造・品質保証要件

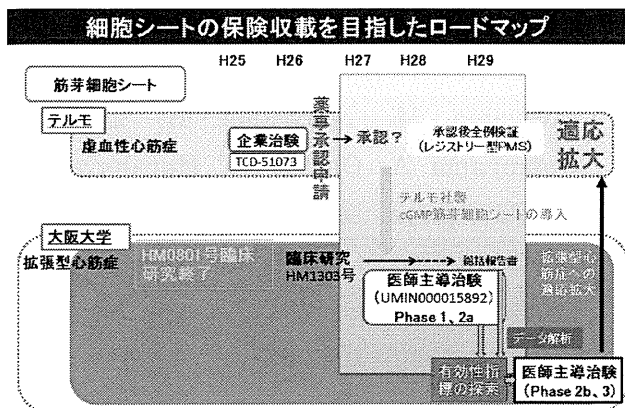
GMP ではハードウェアとソフトウェアの両立が必要で、ハードとしての施設・設備・機器と、ソフトとしての文書・製造・試験方法・清掃・組織・教育訓練を両輪として初めて成り立つ品質保証システムを確立することができた。

4. 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。

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.
 - 6) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 15;23(18):2211-24
 - 7) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, Hayakawa T. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1627-35
 - 8) Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system. *PLOS ONE*. 8(6): e66274 (2013)
 - 9) Narita T, Shintani Y, Ikebe C, Kaneko M, Harada N, Tshuma N, Takahashi K, Campbell NG, Coppens SR, Yashiro K, Sawa Y, Suzuki K. The use of cell-sheet technique eliminates arrhythmogenicity of skeletal myoblast-based therapy to the heart with enhanced therapeutic effects. *Int J Cardiol*. 2013; 168(1):261-9.
 - 10) Shudo Y, Cohen JE, Macarthur JW, Atluri P, Hsiao PF, Yang EC, Fairman AS, Trubelja A, Patel J, Miyagawa S, Sawa Y, Woo YJ. Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle cell-endothelial progenitor cell bi-level cell sheet neovascularizes ischemic myocardium. *Circulation*. 2013; 128(26 Suppl):S59-68.

- 43(9):970-6.
- 11) Imanishi Y, Miyagawa S, Fukushima S, Ishimaru K, Sougawa N, Saito A, Sakai Y, Sawa Y. Sustained-release delivery of prostacyclin analogue enhances bone marrow-cell recruitment and yields functional benefits for acute myocardial infarction in mice. *PLoS One*. 2013; 8(7):e69302.
 - 12) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts. *Cardiovasc Res*. 2013; 99(1):102-10.
 - 13) 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*. 2013; 23(10):1305-19.
 - 14) Fukushima S, Sawa Y, Suzuki K. Choice of cell-delivery route for successful cell transplantation therapy for the heart. *Future Cardiol*. 2013; 9(2):215-27.
 - 15) Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y. Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction. *Surg Today*. 2013 Sep; 43(9):970-6.
 - 16) Sawa Y, Miyagawa S. Cell sheet technology for heart failure. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013; 14(1):61-6.
 - 17) Sawa Y. Current status of myocardial regeneration therapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61(1):17-23.
 - 18) Narita T, Shintani Y, Ikebe C, Kaneko M, Campbell NG, Coppin SR, Uppal R, Sawa Y, Yashiro K, Suzuki K. The use of scaffold-free cell sheet technique to refine mesenchymal stromal cell-based therapy for heart failure. *Mol Ther*. 2013; 21(4):860-7.
 - 19) Sekiya N, Tobita K, Beckman S, Okada M, Gharaibeh B, Sawa Y, Kormos RL, Huard J. Muscle-derived stem cell sheets support pump function and prevent cardiac arrhythmias in a model of chronic myocardial infarction. *Mol Ther*. 2013; 21(3):662-9.
 - 20) Nagamori E, Ngo TX, Takezawa Y, Saito A, Sawa Y, Shimizu T, Okano T, Taya M, Kino-oka M. Network formation through active migration of human vascular endothelial cells in a multilayered skeletal myoblast sheet. *Biomaterials*. 2013; 34(3):662-8.
 - 21) Shudo Y, Miyagawa S, Nakatani S, Fukushima S, Sakaguchi T, Saito A, Asanuma T, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Myocardial

layer-specific effect of myoblast cell-sheet implantation evaluated by tissue strain imaging. *Circ J.* 2013; 77(4):1063-72. Epub 2012 Dec 29.

- 22) Saito S, Miyagawa S, Sakaguchi T, Imanishi Y, Iseoka H, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy. *Transplantation.* 2012; 93(11):1108-15.
- 23) Kino-oka M, Ngo TX, Nagamori E, Takezawa Y, Miyake Y, Sawa Y, Saito A, Shimizu T, Okano T, Taya M. Evaluation of vertical cell fluidity in a multilayered sheet of skeletal myoblasts. *J Biosci Bioeng.* 2012;113(1):128-31.
- 24) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Mori S, Sawa Y, Matsuura N. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2012; 368(1-2):203-14.
- 25) Takayama K., Inamura M., Kawabata K., Sugawara M., Kikuchi K., Higuchi M., Nagamoto Y., Watanabe H., Tashiro K., Sakurai F., Hayakawa T., Furue MK., Mizuguchi H. : Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. *J. Hepatol.*, 2012 Sep;57(3):628-36.

- 26) Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. :Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. *BMC Cell Biol.* 2012 Aug 7;13(1):21.
- 27) Nagamoto Y., Tashiro K., Takayama K., Ohashi K., Kawabata K., Sakurai F., Tachibana M., Hayakawa T., Hayakawa H., Furue MK., Mizuguchi H.: Promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using Type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. *Biomaterials*, 2012 Jun;33(18):4526-34.

2.学会発表

- 1) 澤 芳樹 自己筋芽細胞シートを用いた重傷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 2015/3/20. 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 2015/3/20 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、齋藤哲也、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、2015/3/21. シンポジウム
- 4) 齋藤充弘 再生医療等製品開発ガイドライン

- 策定に資する大阪大学の取り組み 第 14 回
再生医療学会、横浜 2015/3/21 特別シンポジウム
- 5) 齋藤充弘 アカデミアにおける細胞調製施設 (CPC)の現状と課題. 第 14 回日本再生医療学会、横浜、2015/3/21 シンポジウム
 - 6) 大河原弘達、宮川繁、福寫五月、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
 - 7) 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、2015/3/21 口演
 - 8) 堂前 圭太郎、宮川繁、戸田宏一、仲村輝也、吉川泰司、福寫五月、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 2015/3/20 シンポジウム
 - 9) 齋藤充弘、宮川繁、福寫五月、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、2015/3/20 ポスター
 - 10) 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、2015/3/20 ポスター
 - 11) 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、2015/3/21, ポスター
 - 12) 原田 明希摩、宮川繁、福寫五月、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 一般演題
 - 13) 大橋 文哉、他. 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 2015/3/20 ポスター
 - 14) 塩崎 元子、宮川繁、福寫五月、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 2015/3/21 ポスター
 - 15) 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 会長講演
 - 16) 堂前 圭太郎、宮川繁、他、澤芳樹. 重症心不

- 全に対する骨格筋筋芽細胞シートを用いた心筋再生治療における安全性、有効性の検討 第41回日本臓器保存生物医学会学術集会、大阪 2014/11/29 シンポジウム
- 17) 大河原弘達、齋藤充弘、宮川繁、他、澤芳樹. ガラス化凍結法を用いた、骨格筋芽細胞シート長時間保存の検討 第41回日本臓器保存生物医学会学術集会、大阪 2014/11/29 一般口演
- 18) Sawa Y. Regenerative Therapy for Severe Heart Failure Patients World Alliance Forum in San Francisco (WAFSF) San Francisco (USA) 2014/11/6-7 Oral
- 19) 甲斐沼 尚、宮川繁、他、澤芳樹. 筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法の治療効果メカニズム：新生血管の安定性および冠動脈微小循環に与える影響についての検討、第67回日本胸部外科学会、福岡、2014/9/30-10/3 ポスター
- 20) 堂前圭太郎、宮川繁、他、澤芳樹. 重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シートを用いた心筋再生治療の中期成績と心機能改善効果 第67回日本胸部外科学会 福岡国際会議場 2014/10/1 一般口演
- 21) 石田 勝、宮川繁、他、澤芳樹. 虚血性心疾患モデルにおける幹細胞種別細胞シートの心機能改善効果の比較検討 第67回日本胸部外科学会 福岡国際会議場 2014/10/1 ポスター
- 22) 小澤 秀登、宮川繁、他、澤芳樹. 虚血性心疾患に対する自己骨格筋芽細胞シート移植における幼若細胞由来骨格筋芽細胞シートの有用性の検討 第50回小児循環器学会総会・学術集会 岡山コンベンションセンター 2014/7/4 シンポジウム
- 23) 宮川 繁、他. 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
- 24) 吉川 泰司、宮川繁、他、澤芳樹. Myocardial regenerative therapy using myoblast cell sheet in patients with end-stage heart failure - from bench to clinical trial- 第78回日本循環器学会、東京 2014/3/23 プレナリーセッション
- 25) 小澤 秀登、宮川繁、他、澤芳樹. Juvenile Skeletal Myoblast has Greater Therapeutic Potentials of Cell-Sheets than Adult Myoblasts for Treating Chronic Myocardial Infarction in Infarct Porcine 第78回日本循環器学会 東京 2014/3/23 ポスター
- 26) 原田明希摩、宮川繁、他、澤芳樹. Impacted mechanism of angiogenic process of skeletal myoblast sheet induced in chronological paracrine manner of various cytokines. 第78回日本循環器学会 東京 2014/3/23 ポスター
- 27) 甲斐沼 尚、宮川繁、他、澤芳樹. Cell Sheet Implantation combined with Pedicle Omentum Flap Promotes Angiogenesis and Stabilizes Blood Vessels in Rat Myocardial Infarction Model 第78回日本循環器学会 東京 2014/3/22 ポスター
- 28) 甲斐沼 尚、宮川繁、他、澤芳樹. Cell Sheet Implantation combined with Pedicle

Omentum Flap Promotes Angiogenesis
and Stabilizes Blood Vessels in Rat

Myocardial Infarction Model 第 78 回日本循環器学会、東京、2014.3.22 会長要望演題

- 29) 大河原弘達、齋藤充弘、宮川繁、福寫五月、原田明希摩、伊勢岡弘子、石川烈、寒川延子、戸田宏一、澤芳樹. 細胞シートの臨床的汎用性の向上を目指した新しい長時間保存法の開発 第 13 回日本再生医療学会、2014/3/5 一般(口演)
- 30) 原田 明季摩 宮川繁、福寫五月、齋藤充弘、甲斐沼尚、小澤秀登、清水達也、岡野光夫、澤芳樹、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 13 回再生医療学会、京都、2014.3.5 一般(ポスター)
- 31) 吉川 泰司、宮川繁、戸田宏一、齋藤充弘、西宏之、福寫五月、吉岡大輔、川村匡、齋藤哲也、上野高義、倉谷徹、澤芳樹. LVAD を要する末期拡張型心筋症患者に対する自己筋芽細胞シート移植の臨床研究の効果 第 13 回日本再生医療学会 京都 2014/03/04 一般演題 (口演)
- 32) 小澤 秀登、宮川繁、福寫五月、原田明希摩、伊東絵望子、齋藤充弘、上野高義、戸田宏一、倉谷徹、澤芳樹. 幼弱ブタ虚血性心筋症モデルに対する自己骨格筋細胞シート移植の有効性の検討 第 13 回日本再生医療学会 京都 2014/03/04 一般(ポスター)
- 33) 甲斐沼 尚、宮川繁、他、澤芳樹. 虚血性心筋症 モデルに対する筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法の開発 第 44 回日本心臓血管外科学会 熊本 2014/2/19-20 会長要望演題
- 34) Miyagawa S, Sawa Y.: Myocardial regeneration therapy for heart failure ドイツ三国間セミナー、大阪、2013.12.11 シンポジウム
- 35) Miyagawa S.: A Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy AHA (米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013.11.16-20 Poster
- 36) Kainuma S, et al: Combinatorial Therapy of Cell Sheet Implantation with Pedicle Omentum Flap Promotes Angiogenesis and Stabilizes Blood Vessels with Cardiac Function Recovery in Rat Myocardial Infarction ModelAHA(米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013.11.16-20Poster
- 37) Ozawa H, Miyagawa, S, Sawa Y, et al : Juvenile Skeletal Myoblast Has Greater Therapeutic Potentials Of Regenerative Therapy Than Adult Sheet For Treating Chronic Myocardial Infarction In Infarct Porcine AHA(米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013.11.16-20 Poster
- 38) Sawa Y.: Autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy TERMIS 1 上海 2013.10.24 講演
- 39) 宮川 繁 他、: 医工連携による筋芽細胞シートの製品化を目指した取り組み 第 51 回日本人工臓器学会大会 横浜 2013.9.27-29 ワークショップ

- 40) 宮川 繁 : 心不全外科学における再生医学の現状と展望 第 49 回日本移植学会総会 京都 2013.9.5-7 シンポジウム
- 41) 澤 芳樹 "重症心不全に対する細胞シートを用いた心筋再生治療法 A promising regenerative therapy for severely damaged myocardium using cell sheet technology. -Up to date and perspective of stem cell therapy." 第 19 回日本遺伝子治療学会 岡山 2013.7.05 教育講演
- 42) 宮川 繁 他、"重症心不全に対する再生医療の現状と展望" 第 113 回日本外科学会定期学術集会、福岡 2013.4.11-13 シンポジウム
- 43) 澤 芳樹 : 重症心不全に対する心筋再生治療法の確立 第 12 回日本再生医療学会総会 横浜 2013.3.21-23 基調講演
- 44) 宮川 繁 他、"心不全における細胞シートを用いたトランスレーショナルリサーチ -サイトカイン治療から心筋補充療法へ-" 第 12 回日本再生医療学会総会、横浜 2013.3.21-23 シンポジウム
- 45) 宮川 繁 他: 筋芽細胞シートの実用化に向けた取り組み 第 12 回日本再生医療学会総会 横浜 2013.3.21-23 シンポジウム
- 46) 宮川 繁 他 : "Present and Future perspective of Cell sheet-based myocardial regeneration therapy -Paradigm shift of cell sheet technology-From cytokine therapy to cardiomyogenesis therapy-" 第 77 回日本循環器学会学術集会、横浜、2013.3.15-17 プレナリーシンポジウム
- 47) 吉川泰司 宮川繁、他、澤芳樹 : Myocardial Regenerative Therapy Using Scaffold-free Skeletal muscle-derived Cell Sheet in Patients with End-stage Heart Failure" 第 77 回日本循環器学会学術集会、横浜、2013.3.15-17 シンポジウム
- 48) 甲斐沼尚、宮川繁、他、澤芳樹 : Omentopexy Combined with Cell Sheet Implantation may Promote Vessel Stability and Left Ventricular Reverse Remodeling in Rat Myocardial Infarction Model 第 77 回日本循環器学会学術集会、横浜、2013.3.15-17 ポスターセッション
- 49) Sawa Y.: Stem Cell Therapy for End-Staged Heart Failure HCH International Symposium 2 タイ 2013.2.16 シンポジウム
- 50) Sawa Y.: Stem cell therapy using autologous myoblast sheets for severe heart failure Korean Society of Heart Failure 韓国 2013.02.15 講演
- 51) Miyagawa S. Toda K. Nishi H. Yoshikawa Y. Fukushima S. Yoshioka D, Kamata S. Saito T. Saito A. Sawa Y. From Bench to Bedside work of myoblast sheet-based myocardial regeneration therapy 第 16 回日本心不全学会学術集会仙台 2012.12.2
- 52) 宮川 繁、戸田宏一、西宏之、吉川泰司、福寫五月、吉岡大輔、鎌田創吉、齊藤哲也、澤芳樹、重症心不全に対する自己細胞シート移植と左室補助人工心臓を用いた集学的心筋再生治療 第 50 回日本人工臓器学会大会 福岡 2012.11.23

- 53) 大河原弘達、宮川繁、福寫五月、齋藤充弘、原田明希摩、鎌田創吉、伊勢岡弘子、石川烈、寒川延子、澤芳樹、骨格筋芽細胞シートの長時間保存可能な条件の検討、第 39 回日本臓器保存生物医学会学術集会、福島、2012/11/16-17
- 54) Sawa Y., Regenerative Cell Sheet Technology to Repair the Heart American Heart Association (AHA) Los Angeles, USA, 2012/11/3-7
- 55) Sawa Y. It's a Whole New Ball Game: Human Clinical Stem Cell Issue Enginnering American Heart Association (AHA), Los Angeles, USA, 2012/11/3-7
- 56) 宮川 繁、澤芳樹、細胞シートを用いた心不全治療の現状と展望 第 42 回日本創傷治癒学会、札幌 2012/12/3
- 57) Kainuma Satoshi, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima. Koichi Toda Atsuhiko Saito, Akima Harada, Mikiyasu Shirai, Hirotsugu Tsuchimochi, Takashi Sonobe, Tatsuya Shimizu, Teruo Okano, Yoshiki Sawa. Effects of Pedicle Omentum Flap Combined With Cell Sheet Implantation on Vessel Stability, Myocardial Perfusion, and Left Ventricular Reverse Remodeling in Rat Myocardial Infarction Model. American Heart Association (AHA), Los Angeles, USA, 2012/11.3-7
- 58) 宮川 繁、澤芳樹、再生型心不全治療の現状と展望 第 127 回日本薬理学会関東部会、東京 2012/10/20
- 59) 宮川 繁、澤芳樹、細胞シートを用いた新しい心不全治療の現状と展望 第 54 回日本老年医学会学術集会 東京 2012/6/29
- 60) 宮川 繁、澤芳樹 重症心不全における細胞シートを用いたトランスレーショナルリサーチ、第 11 回日本再生医療学会総会 横浜 2012.6.12-6.14 プレナリーセッション
- 61) 鎌田創吉、宮川繁、福寫五月、齋藤充弘、原田明希摩、川本篤彦、清水達也、浅原孝之、澤芳樹、虚血性心筋症に対する心筋幹細胞シート移植及び血管内皮前駆細胞併用治療法の有用性の検討、第 11 回日本再生医療学会総会 横浜 2012/6/13
- 62) 石田 勝、宮川繁、坂口太一、西宏之、吉川泰司、福寫五月、齋藤俊輔、齋藤充弘、澤芳樹、虚血性心筋症に対する筋芽細胞シート移植の効果—症例報告— 第 11 回日本再生医療学会総会 横浜 2012/6/14
- 63) 大河原弘達、宮川繁、原田明希摩、石丸和彦、鎌田創吉、伊勢岡弘子、石川烈、寒川延子、齋藤充弘、福寫五月、澤芳樹、骨格筋芽細胞シートの保存条件の検討 第 11 回日本再生医療学会総会、横浜 2012/6/14
- 64) 塩崎元子、宮川繁、福寫五月、樋口貴宏、吉岡大輔、齋藤充弘、澤芳樹、ラット慢性心不全梗塞モデルにおける筋芽細胞シート移植による細胞外基質の reverse remodeling 効果に関する検討 第 11 回日本再生医療学会総会、横浜 2012/6/14
- 65) 宮川 繁、澤芳樹 重症心不全における細胞シート移植治療の基礎研究及びその臨床応用 第 112 回日本外科学会、千葉 2012.4.13 サ

ージカルフォーラム

発明者：濱田吉之輔、松浦成昭、澤芳樹、河
口直正、宮川繁

66) 澤 芳樹 Up to date and perspective of
translational research for failing heart 第
112 回日本外科学会定期学術集会、千葉
2012.04.12 国際シンポ

⑥ 2012/4/2 PCT/JP2012/059003
内容:CELL SHEET TRANSPLANTATION
JIG AND METHOD FOR UTILIZING
SAME
発明者：宮川繁、齋藤充弘、澤芳樹、水谷学、
原田明希摩

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

出願日 出願番号

- ① 2014 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
- ② 2014 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
- ③ 2014 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
- ④ 2014 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
- ⑤ 2012/5/9 PCT/JP2012/061898
内容: Therapeutic agent for heart diseases
and cell sheet for treating heart diseases

2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 特記事項なし

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

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授(常勤) 宮川 繁

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。

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。

最終年度は、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

平成24年度に実施した成人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)を終了し、同

臨床研究に続いて、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、実施した。

2. 筋芽細胞シートの虚血性心筋症における薬事申請、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

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究で、安全性を主要評価項目として実施している、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(HM0801号)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リモデリングが認められており(図1)、症状、運動耐用能の改善(図2)、BNPの経時的低下(図3)、肺動脈圧、肺血管抵抗の低下(図4)、左室コンプライアンスの低下(図5)を認めている。

また、全死亡回避率は1年100%、3年82.5%であり(図6)、心関連死亡回避率は1年100%、3年91.7%であり(図7)、良好な結果であった。

さらに、心不全再発回避率は1年88.2%、3年80.2%、5年66.8%であった(図8)。またresponder、non responderを検証したところ、左室拡張末期径(LVDd)が72mm以下の患者は75%で左室収縮能が改善し、72mm以上の患者では、左室収縮能の改善は認めなかった。また心不全再発回避率に関しては、LVDdが72mm以下の患者は術後50ヶ月で85.7%、72mm以上の患者は

41.7%であった(図9)。

図1 ; 左室リバースリモデリング

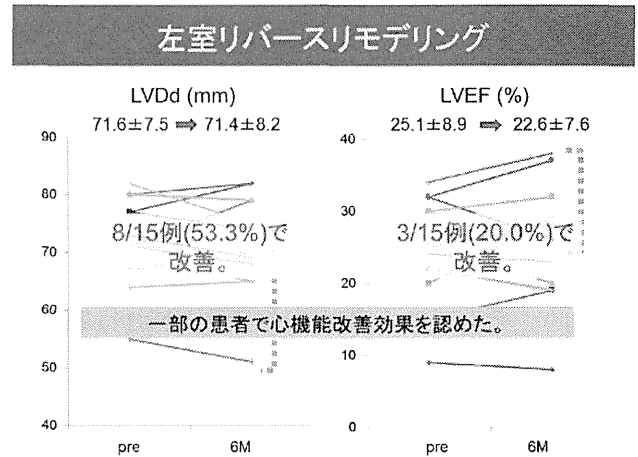


図2 ; 症状、運動耐用能の改善

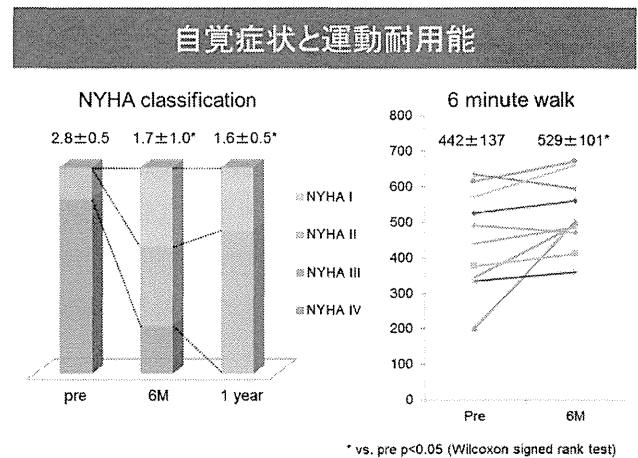


図3 ; BNPの推移

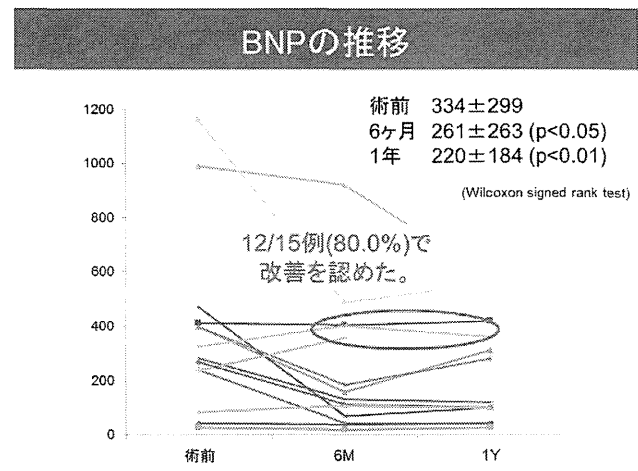


図 4 ; 肺動脈圧、肺血管抵抗の減少

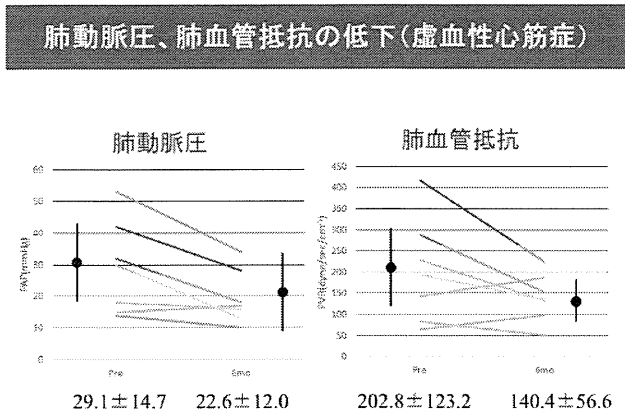


図 5 ; 左室コンプライアンスの低下

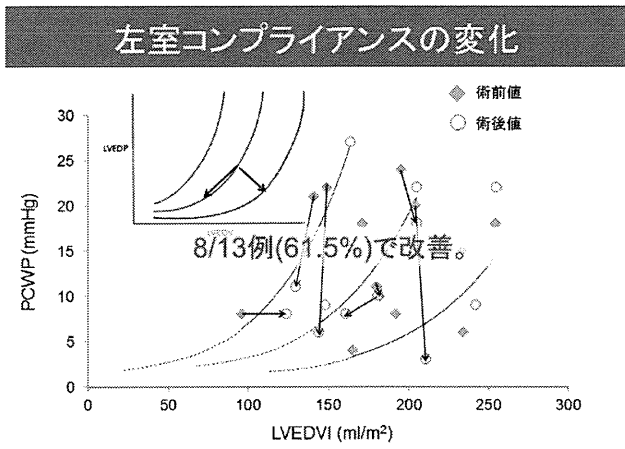


図 6 ; 全死亡回避率

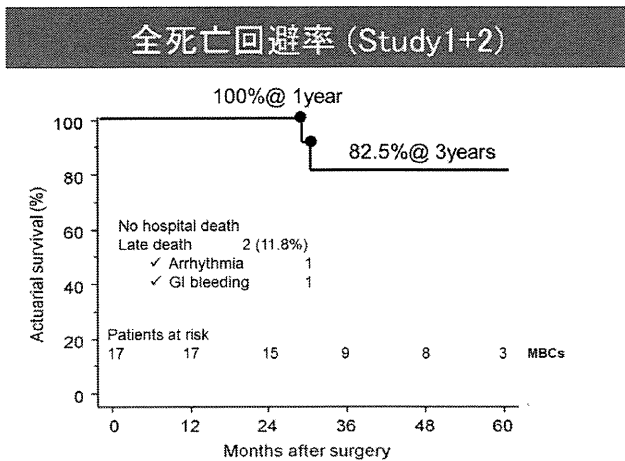


図 7 ; 心関連死亡回避率

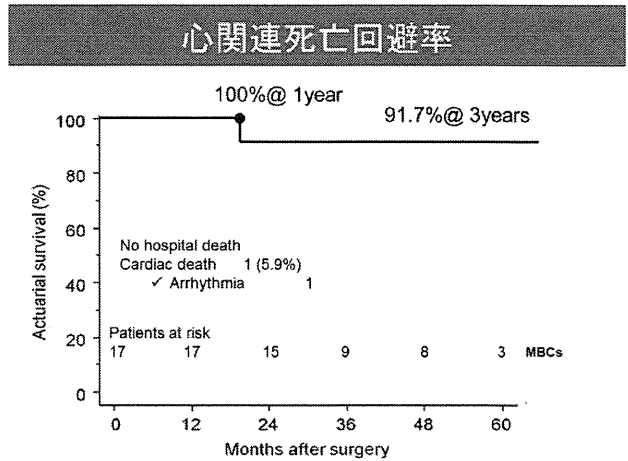


図 8 ; 心不全再発回避率

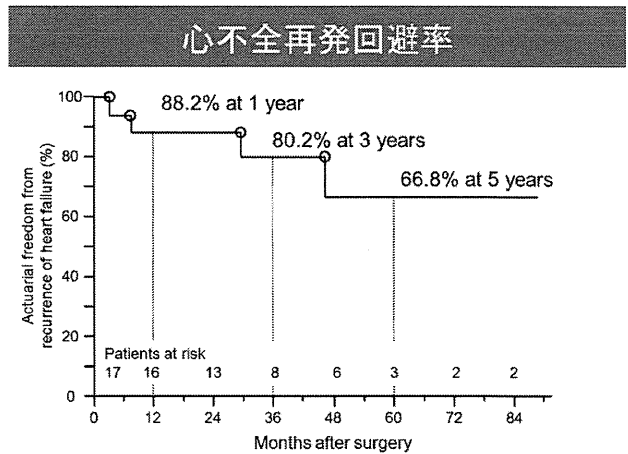
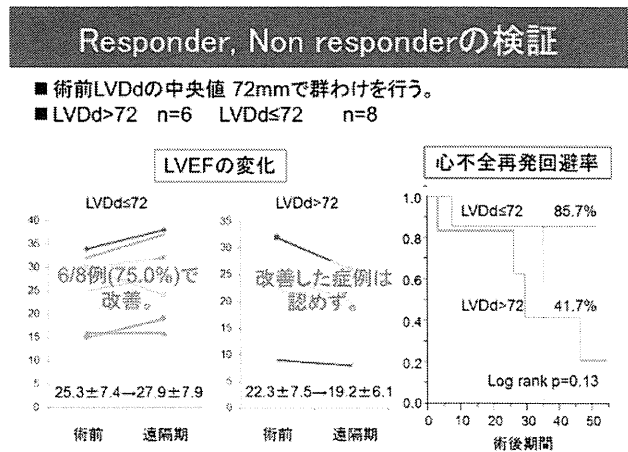


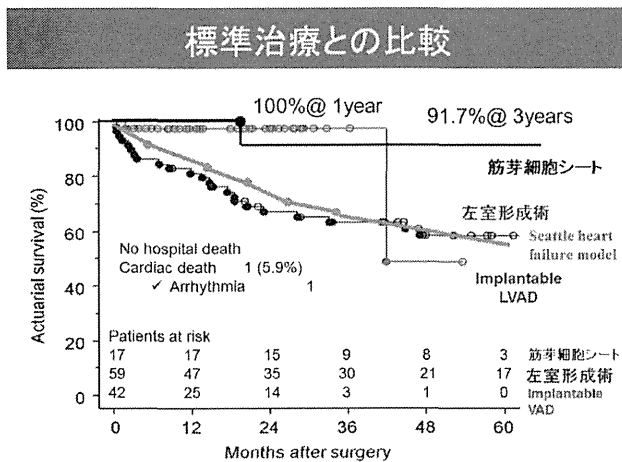
図 9 ; responder、non responder の検証



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

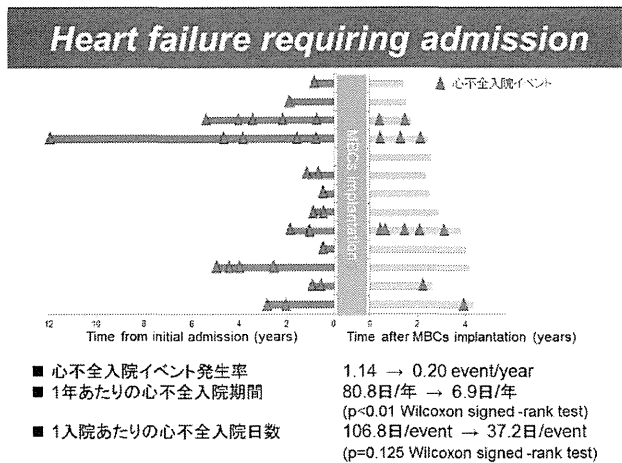
生命予後と比較した。筋芽細胞シート移植を受けた患者は、予測生命予後や既存手術と比較して、良好である可能性があり、今後のデータの蓄積により、さらに精度を増した解析が可能であると思われる(図10)。

図10 ; 筋芽細胞シート移植患者の生命予後



また、術前後の心不全入院歴を解析すると、筋芽細胞シート移植後に入院回数、入院期間が有意に減少した(図11)。

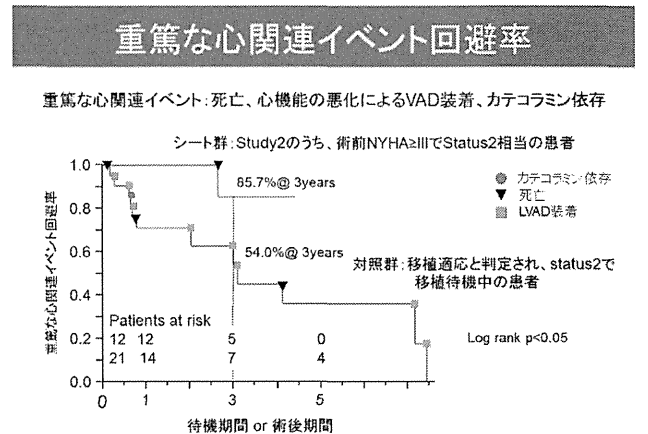
図11 ; 入院回数の改善



今回の筋芽細胞シートを移植した心不全患者の中で、心移植登録施行済みもしくは、心機能的には心移植登録施行可能であるが、年齢、家族等の背景により、移植登録を施行しえなかった症例群と、これまでの移植登録を行い、status 2の状態の患者で、人工心臓を装着された、またはカテコラミ

ン依存状態になる確率に関して比較を行った。シート移植患者は、status 2の状態で移植を待機している患者と比較して、人工心臓の装着率、カテコラミン依存状態になる率は有意に低値であった(図12)。

図12 ; 人工心臓、カテコラミン依存回避の可能性



2. 筋芽細胞シートの虚血性心筋症における薬事申請、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薬事申請
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。

・拡張型心筋症に対する医師主導型治験
平成25年12月6日事前面談、平成26年3月27日対面助言、平成26年9月30日院内IRB承認を経て、平成26年11月5日に治験届けを行った。現在対象患者の選択中である。

3. 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発

臨床研究を行い、様々な心不全に関するパラメータを集積することができた。最終的に、筋芽細胞シート移植の効果に関するエンドポイントは生命予後の延

長であると考えているが、生命予後の解析には時間を要するため、生命予後と関連するパラメーターを検索する必要がある。

また、本臨床研究にて、対象となる患者は全て、薬物治療、CRTD、外科的治療が行われたにもかかわらず、症状の改善を認めない患者を対象としているため、無治療のコントロール群の設定が倫理上難しい臨床研究であり、対象患者の様々なパラメーターを利用した生命予後予測と実際に筋芽細胞シートを移植した患者の生命予後を比較し、シングルアームにて細胞シートの有効性を探索する等の方法が必要であると思われる。

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イズ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イズ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。

今回の臨床研究にて以下のような考察を行うことができる。

本臨床研究にて、術中、術後早期の死亡は認められず、また遠隔期（移植後 2 年半）に一例の死亡を認めたが、死亡症例は症状の劇的な改善認められた患者であり、本人に自信が付き、過剰労働を行ったり、過度に活動性が向上したため、心不全症状を起こしたことが死亡につながったと推測している。その他の患者に重篤な有害事象は発生しておらず、本製品を移植することは、安全である可能性が示唆され、本臨床研究のエンドポイントは証明できたものと考えている。

本臨床研究で経験した一例の剖検例の組織所見において、移植した細胞シート由来の筋芽細胞 (Fast

type myosin heavy chain 陽性細胞)、及び腫瘍性病変は認められなかったと所見があるが、本患者は移植してから 2 年半経過しており、移植した筋芽細胞はすでに脱落していると思われる。これまでの非臨床研究において、移植した筋芽細胞は移植後半年で組織学的に検出することができないことがわかっており、移植した筋芽細胞シートは移植後急性期に虚血状態に陥り、HIF-1 遺伝子を高率に発現し、その遺伝子発現に誘導されて様々な血管新生因子（肝細胞増殖因子等）、細胞誘導因子（Stromal derived factor-1）が分泌され、同サイトカインは移植部位の血管新生、骨髄間葉系幹細胞の誘導を担っていると考えられている。移植した筋芽細胞シートは、移植後晩期に脱落するが、移植後初期に形成した新生血管、移植部位に誘導された骨髄間葉系幹細胞により、筋芽細胞消失後も機能維持が行われていることがわかっている。本研究に規定した以外の検査を多数行い、非公式ではあるが、本臨床研究にて、様々な知見を得たため、考案を行う。

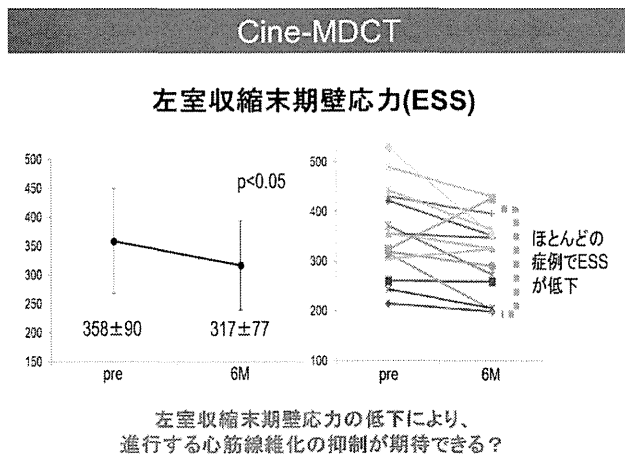
本臨床研究に参加した患者の術前の心不全入院率と筋芽細胞シート移植後の心不全入院の回数、期間の調査を行った。移植術後の心不全入院回避率は 1 年で 84.2%、3 年で 74.9%であった。また、移植前後での心不全入院回数は 1.14 回/年から 0.20 回/年 (Wilcoxon signed-rank test $p < 0.05$)、入院期間は 80.8 日/年から 6.9 日/年 (Wilcoxon signed-rank test $p < 0.05$)とそれぞれ有意に減少した。さらに、術後心不全入院を認めた 5 例では、1 回の心不全入院あたりの入院日数は、106.8 日/event から 37.2 日/event (Wilcoxon signed-rank test $p = 0.125$)と減少する傾向にあった。

また、筋芽細胞シート移植を受けた患者の、術前のデータより、Seattle Heart Failure Model を用いて、予測生命予後を算出し、実際の筋芽細胞シート移植を受けた患者の生命予後と比較したところ、実際の生命予後は、予測生命予後より良好である可能性が示唆された (図 10)。Seattle Heart

Failure Model は、人工心臓の有効性を検証する際に、本来であればコントロール群が必要であるが、人工心臓を装着しないコントロール群を設けることは、倫理的に困難であるという理由で作成された生命予後予測曲線である。当科において、同予測生命予後曲線は日本人心不全患者の生命予後をも予測しうるか検証したところ、3年までは高い確率で日本人の生命予後をも予測しうることを検証している。

続いて、心臓同期 CT を用いて、左室収縮末期壁応力(ESS)の算出を行った。1例を除いて、全例、ESS は低下を認めた。ESS が低下していることの臨床的意義は、ESS が低下することにより、左室心筋組織の線維化が抑制されることが知られており (American Heart Journal Volume 141, Issue 2, Pages 234-242, February 2001)、筋芽細胞シートにより今後進行していく左室の線維化を抑制しうることを示唆されたと考えている (図 1 3)。

図 1 3. 左室収縮末期壁応力の変化



また、当科で管理している stage II の重症度も持つ心不全患者の人工心臓への移行率と、Stage II で筋芽細胞シートを施行した患者の人工心臓への移行率を検証したところ、筋芽細胞シートを移植した患者の人工心臓への移行率は有意に低く、本製品を移植することにより、人工心臓装着を回避しうる可能性もあるものと考えている (図 1 2)。また、本研究に参加した患者において、NYHA、運動耐用能 (SAS、6 分間歩行) の改善を認めて

いるが (図 2)、同患者の心機能の推移を観察すると、必ずしも左室のリバースリモデリングが得られ、左室収縮能が向上した患者に限っていないことが判明した。同現象を解析するために、臨床研究に登録されていない非公式の検査により、様々なパラメーターを用いて検証を行った。左室のリバースリモデリングが認められない患者で、症状、運動耐用能の向上した患者を検証したところ、特に虚血性心筋症患者において、心臓カテーテル検査による肺高血圧の改善、肺血管抵抗の低下が認められた (図 4)。また、左室拡張末期容量と肺動脈楔入圧による左室コンプライアンス指標を算出したところ、多数の患者で、左室拡張能が改善していることが判明した (図 5)。肺高血圧症の改善効果は、左室拡張能の改善と、筋芽細胞の分泌するサイトカイン (特に肝細胞増殖因子) による肺血管抵抗の減少に起因するものと考えている。このような拡張性の改善は、筋芽細胞シートの非臨床研究においても観察されている現象であり、ヒト心筋症においても、ヒト筋芽細胞シートは同薬理作用を有する可能性が示唆されたと考えている。これまで、再生医療製品のエンドポイントとして、様々なモダリティーによる左室収縮能の改善があげられ、同指標を有効性のエンドポイントとしているのが現状である。近年では、米国 FDA においては、左室収縮力は検証試験の有効性のエンドポイントとはなり得ず、死亡率、心血管または心不全入院をエンドポイントとすべきであることが明記されている (FDA Guidance for Industry, Cellular Therapy for Cardiac Disease)。また、厚生労働省研究班においては、生命予後、生活の質の改善を有効性指標とすべきであると報告している (平成 23 年度 3 月 29 日付け薬食審査発 0329 第 18 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について)。スタディーデザインに関して、ダブルアームもしくはシングルアームで評価するかの議論はあるが、上記の提言および本臨床