

・ 総括研究報告

生体内吸収性高分子担体と細胞増殖因子を用いた 難治性虚血性疾患に対する新しい再生医療の開発： オーダーメイド医療の実現に向けた検討

所 属 京都大学大学院医学研究科
心臓血管外科
研究代表者 坂田 隆造
研究分担者 丸井 晃

近年、従来の方法では治療困難な重症下肢虚血や虚血性心疾患の患者が増加しており、遺伝子治療や細胞移植治療などの「血管新生療法」試みられているが遺伝材料の安全性・複雑な手技・高コスト等の課題が指摘されている。

我々は遺伝子や細胞の代わりに、安全かつ細胞増殖因子を必要十分に作用できる「ゼラチンハイドロゲル」を開発した。この最大の利点はゼラチンハイドロゲルが生体内吸収性であり臨床における安全性が期待できる点にある。また様々な細胞増殖因子を組み合わせることで効果的な徐放投与が可能であり、遺伝子治療・細胞移植治療と比べて手技が非常に簡便・低コストであることも特徴である。我々は塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲルの有効性を多くの基礎研究で検証し、臨床治験に向けた治験薬 GMP 基準での製剤施設を立ち上げ、平成 22 年 6 月には「生体内吸収性高分子担体と bFGF による血管新生療法」が第三項先進医療（現先進医療 B）の承認を受け、臨床試験を開始した。平成 24 年 3 月に目標の 10 症例の登録を完了し、同年 8 月に全例の 24 週の観察を終了した。結果として治療に関連する明らかな有害事象はなく、主要エンドポイントの下肢の経皮的酸素飽和度(TcO₂)の有意な改善を認めた。平成 25 年 3 月には「先進医療に係る定時・総括報告書（別項）」の提出を完了した。平成 25 年 11 月には PMDA 薬事戦略相談事前面談を行い、今後の治験における方向性として下肢切断率に代わる TcO₂の妥当性の検証が必要とされ、今年度はその検証を行った。また当該技術の重症虚血性心疾患における応用では、平成 24-26 年度で大動物での安全性・有効性の検証を完了し、現在臨床研究のプロトコル作成中であり、今年度中の開始にむけて準備を進めている。

この技術が薬事承認・保険診療化されれば、臨床応用された世界初の血管新生療法となり、重症下肢虚血患者の救済のみならず、世界初の血管新生製剤販売による医療産業の育成、少ない医療費で患者予後が改善する医療経済効果、また心臓における応用により、ドナー不足が深刻な重症末期心不全患者に対する置換型医療の代替医療としての可能性が期待できる。

本研究は 重症下肢虚血に対する先進医療 B の遂行および発展、先進医療当該技術の虚血性心疾患への応用、を計画している。研究開始当初は基礎研究として、複数の増殖因子の計画的徐放による効果的な血管新生を行う「カクテル治療」、当技術により細胞移植治療の効率を高める「ハイブリッド治療」、さらにこれらを組み合わせ、各患者に応じて最適な有効性と同時に副作用を回避する「オーダーメイド治療」の基礎的検討を行う計画であったが、該当技術の臨床応用のための前臨床研究以外の基礎的研究は当科学研究費の趣旨に合致しないことを平

成 24 年度に指摘されたため、平成 25 年度以降は当研究費による前臨床研究以外の基礎的検討は行っていない。

今年度は臨床研究 および における前臨床研究について報告する。

【臨床研究】 先進医療 B 「生体内吸収高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」

この研究は、従来の治療法では近い将来に下肢切断となる可能性が高い下肢末梢性血管疾患

(慢性閉塞性動脈硬化症、パージャー病)患者に対して、塩基性線維芽細胞増殖因子(Basic Fibroblast Growth Factor: bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル細粒の安全性・有効性を検証し、将来的な臨床応用を目的として開始した。

平成25年11月にはPMDA薬事戦略相談事前面談を行い、今後の治験における下肢切断率に代わるTcO₂の妥当性の検証が必要とされた。そこで今年度はこの研究の成果を学術誌に報告するとともに(Kumagai M, et al. Heart and Vessels, in press)、今後の治験に向けてTcO₂の主要エンドポイントとしての妥当性を臨床研究総合センターと共同で検証した。

A. 研究目的

下肢切断回避率の代替指標(サロゲートマーカー)としてのTcO₂の妥当性を検証すること。

B. 研究方法

重症下肢虚血患者において、虚血の重症度とTcO₂との相関に関する約200本の文献から、解析可能なデータを含む文献を対象とした。カットオフ値20 mmHgに関しては13文献、カットオフ値30、40 mmHgに関しては12文献が対象となった。統計解析はdiagnostic odds ratio(DOR)に対するDerSimonian and Laird (1986)法によるメタアナリシスを行った。

C. 研究結果

統合された対数DORは、カットオフ値20、30、40それぞれに対し、1.61 (95%CI: 0.73-2.49)、2.07 (95%CI: 1.17-2.97)、1.67 (95%CI: 1.05-2.29)となり、カットオフ値30で一番高い値を示した。

D. 考察

海外における重症下肢虚血治療に関する治験の主要エンドポイントは、下肢切断率や死亡率などといったいわゆるハードエンドポイントを用いることが一般的となっている。一方、本邦における重症下肢虚血による下肢切断は、動脈硬化疾患の発生率・重症度の差・地域差・人種差・保険制度の違いなどの疫学的・経済的理由から、100万人に30人程度と海外の報告と比べ約10分の1程度と著しく低いと考えられている。したがって、本邦における重症下肢虚血治療に関する治験において、主要エンドポイントとして下肢切断回避率や死亡率を用いることはサンプルサイズ・イベント数などの点から非常に困難であると考えられる。

そのため平成25年のPMDA薬事戦略相談で

は、「下肢切断率の代替指標としてTcO₂の妥当性を証明できれば、治験における主要エンドポイントとすることは可能」との意見を頂いた。そこで、今回のメタアナリシスはTcO₂を主要エンドポイントとすることを目指し、その下肢切断率との相関性を補強することを目的として解析した。

今回のメタアナリシスではTime to eventの情報がないため、このデータのみでは下肢切断との相関性のエビデンスとするには弱いと思われるが、ガイドラインの補助的な位置づけで今回のデータを利用できると考えている。

E. 結論

TcO₂は下肢切断回避率の代替指標となり得る可能性が示され、今後の治験においてTcO₂を主要エンドポイントとする妥当性の根拠となりえた。今後はさらにPMDAとの相談をすすめ薬事承認・保険診療化を目指した企業との折衝、医師主導治験・国際共同治験などの方向性を検討していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 論文発表

1. Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Takeda T, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Yanagi S, Ito-Ihara T, Ikeda T, Murayama T, Teramukai S, Katsura T, Matsubara K, Kawakami K, Yokode M, Shimizu A, Sakata R. Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. Heart Vessels in press.

著書 なし

学会発表

1. 熊谷 基之, 丸井 晃, 田畑 泰彦, 武田 崇秀, 山本 雅哉, 池田 隆文, 川上 浩司, 横出 正之, 清水 章, 坂田 隆造. 重症下肢虚血治療の新たなオプションとしての生体材料DDSによる血管新生の可能性. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会 2014.2.19-21 熊本市

2. 松尾 武彦, 升本 英利, 丸井 晃, 田島 脩平, 田畑 泰彦, 池田 義, 坂田 隆造, 山下 潤. 心臓組織シート多層積層化におけるゼラチンハイドロゲル微粒子の有効性. 第 13 回日本再生医療学会総会 2014.3.4-6 京都市
3. 熊谷 基之, 丸井 晃, 田畑 泰彦, 吉川 英治, 武田 崇秀, 山本 雅哉, 米澤 淳, 池田 隆文, 松原 和夫, 川上 浩司, 森田 智視, 横出 正之, 清水 章, 坂田 隆造. ゼラチンハイドロゲルを用いた bFGF 徐放投与による血管新生療法の可能性. 第 13 回日本再生医療学会総会 2014.3.4-6 京都市
4. Kumagai M., Marui A., Tabata Y., Yoshikawa E., Shimizu A., Sakata R. Intramuscular injection of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa clinical trial. The 22st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Istanbul, Turkey. April 3-6, 2014
5. 熊谷 基之, 丸井 晃, 田畑 泰彦, 吉川 英治, 山本 雅哉, 米澤 淳, 池田 隆文, 升本 英利, 阪口 仁寿, 南方 謙二, 山崎 和裕, 池田 義, 横出 正之, 清水 章, 坂田 隆造. 慢性心筋梗塞大動物モデルに対する bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートによる血管新生療法. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会 2014.9.30-10.3 福岡市
6. 丸井 晃, 田畑 泰彦, 清水 章, 坂田 隆造. シンポジウム 心血管再生医療実現に向けたバイオマテリアル DDS の可能性 ~ From Bench to Bedside ~. 第 13 回日本再生医療学会総会 2014.3.4-6 京都市
7. 丸井 晃, 田畑 泰彦, 清水 章, 坂田 隆造. シンポジウム バイオマテリアルによる DDS を応用した心血管再生医療 ~ 心臓血管外科医の視点から ~. 第 13 回日本再生医療学会総会 2014.3.4-6 京都市
8. 丸井 晃, 田畑 泰彦, 吉川 英治, 清水 章, 坂田 隆造. シンポジウム 3 バイオマテリアル DDS の心血管再生医療における可能性 ~ 心臓血管外科医の視点から ~. 第 35 回日本炎症・再生医学会 2014.7.1-4 名護市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

- なし
3. その他
なし

【臨床研究】

先進医療当該技術の重症虚血性心疾患への応用

末期重症心不全に対し、有効な治療法は心臓移植療法であるが、特に本邦におけるドナー不足は深刻であり汎用的医療となっていない。一方、末期重症心不全に対し、細胞や遺伝子を用いた再生医療の細胞や遺伝子を用いた再生医療が試みられているが、安全性・複雑な手技・コスト等様々な課題があるため、確立された治療になり得ていない。そこで我々は先進医療 B の該当技術、すなわち bFGF をゼラチンハイドロゲルに含浸させ、心臓に局所徐放させることで心筋再生を促す新しい治療法を確立させ、心臓移植療法に代わる新たな治療法の開発を目指している。

我々は先進医療当該技術心臓への臨床応用にあたり大動物による安全性試験および有効性の検証を完了した。臨床試験プロトコルについては現在作成中であり、以下案を提示する。

A. 研究目的

冠動脈バイパス術を必要とする重症虚血性心疾患を有し、従来の血行再建法（経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術）では血流改善が得られない虚血心筋領域を有する患者を対象として bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルの安全性および臨床効果を評価する。

B. 研究方法

【試験デザイン】

単施設前向き介入研究。単一容量の単回投与試験

【適格基準】

- 1) 虚血性心疾患と診断され冠動脈バイパス術を必要とする患者
- 2) 心筋虚血部位を持つ、またはその部位の心筋 viability が心エコー、MRI または心筋シンチグラフィなどによって証明されている
- 3) 右冠状動脈、左前下行枝、左回旋枝の 3 領域のうち、少なくとも一つの領域で冠状動脈の性状不良のため、バイパスが困難または不相当と考えられる部位を有する

4) 年齢 20-80 歳

【治療箇所の決定】

心筋 viability が心筋シンチグラフィ（負荷タリウム SPECT および FDG-PET）によって証明される虚血部位を有すること。MRI 遅延造影による 17 セグメントモデルにおける評価を併用

【治療法】

心臓外科手術を行うときに、ゼラチンハイドロゲルシートを目的虚血部位に貼付する。シートの作製は治験薬 GMP に準拠した京大病院薬剤部内の施設で作製する。

【エンドポイント】

有害事象および副作用の発生と有効性の評価

【観察期間】

6 ヶ月

C. 研究結果

なし

D. 考察

安全性・有効性の検証を目的とした前臨床研究を行い、安全性及び有効性が確認できた。現在上記臨床試験に向けたプロトコルを作成中であり、近日中に京都大学医学部附属病院位の倫理委員会に申請予定である。申請に並行して患者リクルートも開始しており、プロトコル承認後可及的速やかに試験を開始できるよう準備を進めている。

E. 結論

当該技術を応用した虚血性心疾患への臨床応用計画しており、大動物による前臨床試験が終了したため、それに引き続き臨床試験を行うべく準備を進めている。

F. 健康危険情報

臨床試験の実施には至っていないが、大動物による毒性試験では当該技術に関連する有害性は認めていない。

G. 研究発表 論文発表

1. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Percutaneous coronary

intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease requiring dialysis (5-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014;114:555-61

2. Minakata K, Bando K, Tanaka S, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Yasuno S, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Okamura Y, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R. Preoperative chronic kidney disease as a strong predictor of postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. Circ J. 2014;78:2225-31
3. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 50\%$ versus $>50\%$ (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014;114:988-96
4. 丸井 晃, 坂田 隆造.【低心機能例に対する血行再建(PCI vs CABG)】 低左心機能例に対する血行再建 PCI vs CABG わが国でのレジストリーデータを含むこれまでのエビデンス .日本冠疾患学会雑誌. 2014;20:67-74
5. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Three-year outcomes after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with heart failure: from the CREDO-Kyoto percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass graft registry cohort-2. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47:316-21

著書

1. 丸井 晃, 坂田 隆造. 心血管外科 左主幹部・3 枝病変の冠血行再建術 PCI vs CABG . Annual Review 循環器. 2014:270-281
2. 坂田 隆造.【臨床医学の展望 2014】 心臓血管外科学 複雑冠動脈病変では CABG が標準治療に .日本医事新報. 2014;4685:32-33

学会発表

1. Marui A, Kimura T, Tanaka S, Hanyu M, Komiya T, Kita T, Sakata R. Poster Abstracts

Percutaneous vs Surgical Myocardial Revascularization in Patients With Diabetes: 5-Year Outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. STS Annual Meeting 2014.1.25-29 Florida, U.S.A.

2. 丸井 晃, 木村 剛, 塩見 紘樹, 北 徹, 坂田 隆造. 優秀演題, シンポジウム 1 不安定狭心症・非 ST 上昇型心筋梗塞への至適冠血行再建 CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会 2014.2.19-21 熊本市
3. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Hanyu M, Komiya T, Tanaka S, Kita T, Sakata R. Controversy 3 Impact of Evidence-Based Clinical Practice from “ Real World ” Myocardial Revascularization in Japan: The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. 第 78 回日本循環器学会学術集会 2014.3.21-23 東京都
4. Marui A., Kimura T., Nishiwaki N., Mitsudo K., Komiya T., Hanyu M., Sakata R., The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Impact of Coronary Artery Bypass Surgery in Patients with Diabetes: 5-Year Outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. The 22st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Istanbul, Turkey. April 3-6, 2014
5. 丸井 晃, 西脇 登, 小宮 達彦, 羽生 道弥, 南方 謙二, 木村 剛, 坂田 隆造. 合同セッション 本邦における On-pump および Off-pump CABG 選択の変遷とアウトカム. 第 23 回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 2014.7.24-26 名古屋市
6. 丸井 晃, 木村 剛, 西脇 登, 小宮 達彦, 羽生 道弥, 坂田 隆造. シンポジウム(成人心臓 2): びまん性冠動脈病変・糖尿病症例に対する冠血行再建治療戦略 糖尿病患者に対する PCI vs. CABG ~ CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 ~. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会 2014.9.30-10.3 福岡市
7. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R, The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators Optimal Coronary Revascularization in Patients With Unstable Angina or Non-ST Elevation Myocardial Infarction: 5-Year Outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. November

15-19, 2014

8. Marui A, Nishiwaki N, Komiya T, Hanyu M, Tanaka S, Kimura T, Sakata R, The CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2 Investigators. Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Long-Term Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting: 5-Year Outcomes of the CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. November 15-19, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【基礎研究】

イヌ慢性期虚血性心疾患モデルに対する、bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートの心臓貼付による安全性および有効性試験

我々は先進医療当該技術心臓への臨床応用にあたり、大動物による安全性試験および有効性の検証を行ってきた。平成 24 年度は、心筋梗塞後慢性期に低左心機能を呈したイヌモデルの作製方法の検討を行った。平成 25 年度は、前臨床研究として、大動物虚血性心疾患モデルにおいて bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルシートの有効性及び安全性の確認を行なった。今年度は平成 25 年から行っている前臨床研究を継続し、有効性に関して詳細な検討を行った。

A. 研究目的

イヌ慢性期虚血性心疾患モデルを用いて、bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルシートを心筋梗塞部及びその周囲の心表面に貼付した時の有効性及び安全性の評価を行うこと。

B. 研究方法

試験は一昨年、昨年同様、国内有数の安全性試験専門の施設を持っており、当該技術の毒性試験を委託した株式会社新日本科学と共同で行った。また、検体検査のうち NT-pro BNP 及び BNP 測定に関しては、国内有数の検体検査を行っている株式会社ケー・イー・シー及びアイデ

ックスラボラトリーズに委託し評価を行った。

病態モデルとして当該技術の臨床研究を行うにあたり、対象患者と同様なモデルが必要なため、イヌを用いて心筋梗塞後慢性期に低左心機能を呈したモデル作成を行った。まず、全身麻酔下にてビーグル犬(8~11kg)を左開胸し、冠動脈前下行枝及び第1~3対角枝を4-0 monofilament糸で結紮することで心筋梗塞を作製し、血行動態が安定している事を確認後閉胸した。4週後の超音波検査で左心室局所壁運動の低下及び心機能低下を確認し、慢性期虚血性心疾患モデルとした。

続いて、この慢性期虚血性心疾患モデルを全身麻酔下のもと再開胸し、生食のみをゼラチンハイドロゲルシートに含浸させた群(対照群)、及びbFGF(200 μ g)を含浸させた群(bFGF群)の2群に分け、それぞれのシートを心筋梗塞部及びその周囲を覆うように貼付し閉胸した。評価は、心筋梗塞作製前、治療前、治療3週後、及び治療6週間後に血液検査と心臓超音波検査による心機能測定を行った(超音波検査は昨年報告済み)。また、治療6週後の検査後に犠牲死させ、心臓及び他の臓器を摘出・固定を行い、組織学的評価を行った。

今年度は、von Willebrand Factor(vWF)を用いた免疫組織学的評価において、対照群とbFGF群のそれぞれにおける心筋梗塞境界部、心筋梗塞部、及び心表面の毛細血管数評価を行い、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルシートによる血管新生効果について検討を行った。また、心不全により上昇する血中BNP及びNT-proBNPを心筋梗塞作製前、治療前、治療3週後、及び治療6週間後にそれぞれ測定し、心不全の程度を検討した。

C. 研究結果

対照群は5匹、bFGF群は7匹で解析を行った。治療に起因した有害事象は認めず、血中bFGF濃度は全例検出限界以下だった。また、左室心筋に占める心筋梗塞による心筋線維化面積比(左室心筋線維化面積/左室心筋面積)を測定し(9.0~16.5%)、心筋梗塞が軽度であったbFGF群の1例(心筋線維化面積比:2.9%)を除いた計11匹(対照群は5匹、bFGF群は6匹)で心筋線維化面積比を比較したところ両群間に優位差は認められなかった(対照群:12.1 \pm 2.3% vs. bFGF群:11.8 \pm 4.2%, p=0.90)。

続いて、von Willebrand Factor(vWF)を用いた免疫組織学的評価では、対照群とbFGF群のそれぞれにおけるCapillary(血管<25 μ m)、Arteriole(25 μ m 血管径<100 μ m)を心筋梗塞境界部、心筋梗塞部、及び心表面においてそれぞれ測定したところ、Capillaryに関しては、心筋梗塞境界部(対

照:110.7 \pm 39.9 個/mm² vs bFGF 群:197.5 \pm 76.5 個/mm²、p<0.01)、心筋梗塞部(対照群:96.3 \pm 45.2 個/mm² vs bFGF 群:155.5 \pm 53.0 個/mm²、p=0.02)、心表面(対照群:72.9 \pm 34.1 個/mm² vs bFGF 群:136.6 \pm 55.8 個/mm²、p<0.01)とbFGF群で有意に多く認められた。Arteriole に関しても、心筋梗塞境界部(対照:4.37 \pm 1.64 個/mm² vs bFGF 群:7.27 \pm 2.23 個/mm²、p<0.01)でbFGF群で有意に多く、心筋梗塞部(対照群:3.70 \pm 2.01 個/mm² vs bFGF 群:5.76 \pm 4.32 個/mm²、p=0.22)、心表面(対照群:3.69 \pm 3.00 個/mm² vs bFGF 群:4.63 \pm 3.83 個/mm²、p=0.55)では有意差はなかったもののbFGF群で多い傾向にあった。

BNP値に関しては、有意差は認められなかったが、NT-proBNP値に関して、対照群と比べbFGF群において治療6週後に有意な低下が認められた(図1)。

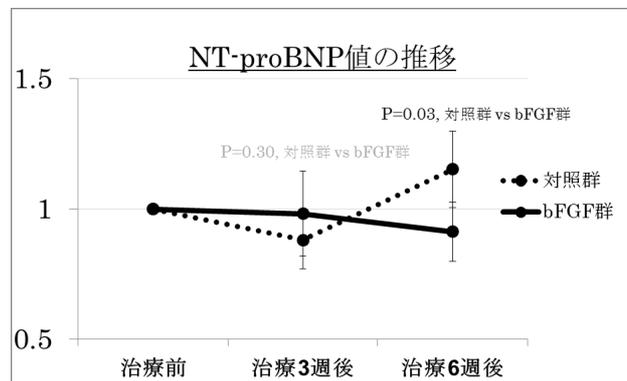


図1 NT-pro BNP 値の推移

D. 考察

今回の研究は、今後の臨床研究を見据えての前臨床試験となるため、当該技術の有効性評価が非常に重要となる。当該技術の有効性評価のために、まずは臨床試験での対象患者と同様な慢性期に心機能低下をきたした虚血性心疾患モデル作製が必要である。心筋梗塞後慢性期を治療対象としているため、治療により心筋梗塞により線維化をきたした面積の大きさは変わらないと考えられるが、今回の結果において対照群とbFGF群との間に心筋線維化面積の割合に差が認められなかったということは、治療対象モデルとして適切であったと考える。

また、前年度に行った心臓超音波検査による心機能評価において、対照群と比べbFGF含浸ゼラチンハイドロゲルシート貼付により左室内径短縮率の改善が認められ、今年度に行った組織学的評価でもbFGF含浸ゼラチンハイドロゲルシート貼付による血管新生効果が示されたことは、当該技術の有効性を裏付けており、

臨床効果として期待できる。

今後は臨床試験を行い、当該技術の臨床効果を検討していく。

E. 結論

イヌ慢性期虚血性心疾患モデルに対し、200 μ g の bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートでの心臓貼付による有効性試験を行ったところ、心筋梗塞及びその周囲に血管新生を促し、心不全を改善させうる可能性が考えられた。今後は、臨床研究を行い、当該技術のヒトにおける有効性を検討していきたいと考える。

F. 研究発表

論文発表

なし

著書

なし

学会発表

1. 熊谷 基之, 丸井 晃, 田畑 泰彦, 吉川 英治, 山本 雅哉, 米澤 淳, 池田 隆文, 升本 英利, 阪口 仁寿, 南方 謙二, 山崎 和裕, 池田 義, 横出 正之, 清水 章, 坂田 隆造. ポスター 成人心臓 2: 再生医療 慢性心筋梗塞大動物モデルに対する bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートによる血管新生療法 .第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会 2014.9.30-10.3 福岡市 .
2. Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Yoshikawa E, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Ikeda T, Masumoto H, Nakata T, Sakaguchi H, Minakata K, Yamazaki K, Ikeda T, Yokode M, Shimizu A, Sakata R. A Novel Method to Therapeutic Angiogenesis by Sustained Release of BasicFibroblast Growth Factor Using Biodegradable Gelatin Hydrogel Sheet in a Canine Chronic Myocardial Infarction Model. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. November 15-19, 2014
3. 熊谷 基之, 丸井 晃, 田畑 泰彦, 山本 雅哉, 米澤 敦, 瀧本 真也, 平尾 慎吾, 坂本 和久, 西尾 博臣, 中田 朋宏, 阪口 仁寿, 南方 謙二, 山崎 和裕, 池田 義, 森田 智視, 松原 和夫, 横手 正之, 清水 章, 坂田 隆造. 一般演題 16 慢性心筋梗塞イヌモデルに対する bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法 .第 4 回 DDS 再生医療研究会 2014.12.6 東京都 .

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし